

Metodología probabilística para la segmentación de estructuras cerebrales basada en procesos Gaussianos

Trabajo de grado para optar al título de Maestría en Ingeniería Eléctrica

Estudiante: David Alejandro Jimenez Sierra

Director: Alvaro Ángel Orozco

Co-director: Hernán Felipe García Arias.

Asesor: Andrés Marino Álvarez Meza.



Universidad Tecnológica de Pereira
Facultad de Ingenierías - Programa de Ingeniería Eléctrica
Maestría en Ingeniería Eléctrica
Grupo de Investigación en Automática
Pereira, Risaralda, Colombia
2018

Contenido

1. Planteamiento del problema	5
1.1. Aspectos Médicos	5
1.2. Formulación del problema de investigación	5
1.3. Justificación	7
1.3.1. Pertinencia	7
1.3.2. Viabilidad	7
1.3.3. Impacto	8
2. Antecedentes Bibliográficos	10
2.1. Metodologías supervisadas	10
2.2. Metodologías probabilísticas	11
2.3. Metodologías basadas en regiones	12
2.4. Metodologías basadas en modelos deformables	13
3. Objetivos	15
3.1. Objetivo General	15
3.2. Objetivos específicos	15
4. Aproximación Probabilística (PPCA)	16
4.1. Definición del Modelo deformable	16
4.2. Materiales	17
4.2.1. Base de datos	17
4.2.2. Métricas de evaluación	18
4.2.3. Caja de Herramientas	19

4.3. Metodología	19
4.4. Resultados y discusión	20
4.4.1. Resultados de entrenamiento del modelo	20
4.4.2. Resultados proceso de registro	22
4.5. Conclusiones	24
5. Aproximación a partir de métodos kernel (KPCA)	26
5.1. Definición del modelo	26
5.1.1. Problema de la pre-imagen	28
5.2. Materiales	29
5.2.1. Base de datos	29
5.3. Métricas de evaluación	30
5.3.1. Caja de Herramientas	30
5.4. Metodología	30
5.5. Resultados y discusión	31
5.5.1. Resultados de entrenamiento del modelo	31
5.5.2. Resultados proceso de registro	32
5.6. Conclusiones	34
6. Aproximación a partir de Procesos Gaussianos	35
6.1. Definición Proceso Gaussiano:	35
6.2. Expansión Karhunen-Loève de un proceso Gaussiano.	38
6.3. Aproximación de Nyström, para el cálculo de las funciones propias	39
6.4. Materiales	39
6.4.1. Base de datos	39

6.4.2. Caja de Herramientas	40
6.5. Metodología	40
6.6. Resultados y discusión	41
6.6.1. Resultados de entrenamiento del modelo	41
6.6.2. Parámetros de la aproximación del GP	43
6.6.3. Resultados proceso de registro	44
7. Conclusiones	46

Agradecimientos

Quiero agradecer especialmente a mi familia, quienes me han apoyado constantemente a lo largo de mi vida. En especial a mi madre Mabelis Sierra, mi más grande motivación a lo largo de mi recorrido en esta oportunidad que Dios me permitió tener.

A mi tutor Álvaro Ángel Orozco Gutierrez y al profesor Hernan Felipe García Arias. Gracias por el seguimiento, el apoyo y el conocimiento brindado. Sus aportes han sido fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

De igual manera manifiesto mi gratitud al grupo de investigación en Automática y a su director Álvaro Á. Orozco Gutiérrez, quienes pusieron a mi disposición las herramientas necesarias para el desarrollar este trabajo.

A los compañeros del grupo de investigación, gratitud total por el apoyo en lo conceptual y personal que me brindaron en todo momento. Me llevo grandes momentos junto a ustedes.

Esta investigación se desarrolló bajo el proyecto Desarrollo de un sistema de soporte clínico basado en el procesamiento estocástico para mejorar la resolución espacial de la resonancia magnética estructural y de difusión con aplicación al procedimiento de la ablación de tumores” financiado por Colciencias con código 111074455860 del programa: *744 Convocatoria para proyectos de ciencia, tecnología e innovación en salud 2016*. Especiales agradecimientos al programa de Maestría en ingeniería eléctrica de la Universidad Tecnológica de Pereira.

1. Planteamiento del problema

1.1. Aspectos Médicos

El uso de resonancias magnéticas (MRI) del cerebro, se ha convertido en una herramienta estándar para diagnóstico [1], seguimiento de enfermedades [2], evaluación de tratamientos [3] y monitoreo en el desarrollo del cerebro [4]. Además dichas imágenes médicas se obtienen a través de procesos no invasivos, sin dolor, precisos y contiene un buen contraste entre tejidos [5]. La segmentación de estructuras cerebrales es un problema fundamental en análisis de imágenes biomédicas, lo cual se refiere al proceso de asignar etiquetas sobre la imagen, con un significado biológico para cada pixel o voxel. Por lo tanto, pixeles o voxels con la misma etiqueta comparten ciertas características o pertenecen a la misma región del cerebro [5]. Este proceso de segmentación en la práctica por los especialistas se hace de manera manual, sin embargo son poco reproducibles, es una tarea que consume demasiado tiempo (debido a la cantidad de imágenes a analizar), desgasta la capacidad visual del especialista [6]. Por ende, surge la necesidad de métodos que permitan dar apoyo a los especialistas en tareas de segmentación.

Uno de los retos más conocidos en el estado del arte es la segmentación de tumores en el cerebro, los cuales se deben al crecimiento innatural de células, produciendo masas que van dañando los tejidos cerebrales [7]. Se caracterizan por ser estructuras altamente no lineales ya que varían en forma, volumen y ubicación en el cerebro lo cual dificulta la tarea de segmentarlos [8]. Dada la necesidad de encontrar con precisión el área donde se ubica el tumor cerebral, varios métodos basados en intensidades han sido propuestos: [9] Taheri et. al. presenta una aproximación basada en umbrales llamada TLS, [10] Ali et. al. propone una mejora en la definición del umbral, [11] Vijayarangan incorpora el uso de umbrales por histogramas, [12] Anandgaonkar y Sable proponen un método basado en clustering adaptativo, [13] Sujan et. al. propone el uso de umbrales con información extraída de análisis morfológicos.

1.2. Formulación del problema de investigación

La interpretación automática y análisis de objetos en una imagen es el núcleo de visión por computadora y análisis de imágenes médicas. Una aproximación popular es el análisis por síntesis [14], el cual afirma que con el fin de poder explicar una imagen, se necesita ser capaz de sintetizar su contenido. Esto se puede lograr mediante el ajuste de una metodología probabilística a una imagen, que tenga correspondencia uno a uno entre el modelo y la imagen. La imagen entonces puede ser explicada utilizando la información de la metodología propuesta. Entre mejor sea la representación de las estructuras a analizar, se hace más fácil el ajuste del modelo. Por esta razón las metodologías de forma estadísticas se han vuelto muy

populares. Los ejemplos más importantes de estos son los modelos de forma activa [15] y los modelos deformables [16]. Pero pese a los grandes aportes de los modelos deformables en 3D, estos siguen presentado problemas sobre la habilidad de representar variaciones de una forma compleja, especialmente cuando el número de muestras de entrenamiento es mucho más pequeño que las dimensiones del modelo de forma; ya que estos proveen un sub-espacio que puede ser insuficiente para generar un modelo flexible y específico [17, 18]. Lo anterior se debe a que estos modelos utilizan técnicas de datos embebidos, como lo es el análisis de componentes principales (PCA) [19–21] que también está asociado como técnica de regularización, sin embargo PCA requiere de un gran número de muestras de entrenamiento para obtener la capacidad suficiente de generalización. Además esta técnica de reducción de dimensión (PCA) no contempla el ruido en los datos, lo cual conlleva a variaciones atípicas del modelo deformable [17]. Sin embargo se han realizado intentos por incorporar una matriz de covarianza que represente deformaciones sintéticas con la finalidad de suplir la carencia de datos [22, 23], pero se ha destacado que el método requiere de una matriz de covarianza que pueda ser representada de manera completa, lo cual es sólo factible para formas discretas y en algunos casos es necesario que el modelo inicial sea de rango finito [24]. Existen entonces problemas abiertos en donde se puede mejorar los modelos deformables en 3D ante el ruido que presentan las imágenes médicas y la carencia de datos. Los procesos gaussianos [25] poseen una sólida fundamentación en estadística y máquinas de aprendizaje, lo cual provee una prometedora aproximación no-paramétrica bayesiana para problemas de regresión y ofrece predicciones probabilísticas. Además un prior Gaussiano consiste en una función media (como se espera que parezca la función desconocida sin haber visto algún dato) y una función kernel que especifica la correlación de los valores de una función para diferentes partes del espacio de entrada. También el proceso Gaussiano define una distribución Gaussiana sobre todo el espacio de entrada [26]. Haciendo uso de un proceso Gaussiano como espacio de representación para generar el espacio del modelo deformable y a su vez teniendo en cuenta una varianza en cada punto del espacio se obtendrá un modelo más robusto con respecto a la cantidad de datos de entrenamiento y el ruido que se encuentra en las imágenes médicas.

Debido a que se necesita de un método que permita a los médicos especialistas en neurocirugía analizar estructuras cerebrales correspondientes en diferentes pacientes o la evolución de una estructura cerebral a través del tiempo [27]. Se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cómo estimar la volumetría de estructuras cerebrales que permitan modelar la variación de un conjunto determinado de formas 3D mediante el uso de modelo probabilísticos de variables latentes para la segmentación de estructuras cerebrales relacionadas con tumores?

1.3. Justificación

1.3.1. Pertinencia

En los últimos años muchos científicos han estado trabajando en problemas de segmentación de estructuras cerebrales [28–30]. Estos problemas son de interés para investigadores en visión por computadora, imagen biomédica y neurocirujanos. Además la segmentación de estructuras cerebrales tiene un gran significado clínico ya que permite el estudio de desórdenes cerebrales, anomalías, lesiones cerebrales, representación de estructuras y visualización [31, 32]. Pero sin duda, el área que más interés ha despertado en la comunidad científica es la segmentación de tumores cerebrales debido a su gran variabilidad en su forma, tamaño y ubicación en el cerebro [33]. La segmentación para este tipo de tejidos permite la planeación de cirugías, análisis de su evolución en el tiempo, ahorrar tiempo que demanda la segmentación manual y brindar el tratamiento pertinente al paciente según el tipo de tumor que esté presente. Las segmentaciones que se realizan manualmente además de ser demandantes en términos de tiempo conllevan a resultados con error debido al etiquetado manual y estos resultados no pueden ser reproducibles [34]. Las metodologías propuestas para la segmentación se pueden dividir generalmente en dos grandes ramas: semi-automáticas y automáticas. Los métodos semi-automáticos principalmente incluyen modelos de contornos activos [35], modelos de selección de nivel [36, 37] y el reciente modelo corte-tumor (TC) [8, 38]. Pero estas metodologías semi-automáticas requieren la intervención humana, lo cual conlleva a resultados pocos precisos debido a la inicialización de parámetros. Las metodologías automáticas principalmente incluyen atlas y métodos de registro, métodos basados en probabilidad y clasificadores supervisados. Aunque estos métodos trabajan independientemente sin la intervención humana, conllevan a resultados insatisfactorios [39]. Además se resalta la carencia de métodos que permitan explotar de una mejor manera la información en 3D que contiene la MRI con el fin de realizar análisis volumétricos con medidas reales, evoluciones en el tiempo de estructuras y deformaciones [40, 41]. Por lo tanto, es necesario desarrollar una metodología que permita realizar un análisis de la volumetría de estructuras en 3D y sea capaz de modelar la variabilidad de las estructuras (e.g. Estructuras de tumores cerebrales).

1.3.2. Viabilidad

Dados los aspectos fundamentales que se han mencionado sobre las técnicas de segmentación de estructuras en imágenes médicas [31, 33, 41], y la importancia de su aplicación en medicina y neurocirugía, es necesario contar con las herramientas que permitan a los investigadores en este campo, estudiar y desarrollar sistemas de segmentación automatizado que minimicen el error entre el contorno real de la estructura y el segmentado; permitiendo un análisis de volumetría, deformación, curvatura, descriptores en 3D y análisis de variabilidad de la forma

que solo los modelos en 3D pueden brindar. Es por esto que diferentes grupos de investigación alrededor del mundo han enfocado grandes esfuerzos en la realización de metodologías para la segmentación de estructuras cerebrales como el hipocampo [42, 43], tallo cerebral [44, 45], núcleo caudado [46, 47], tálamo [48, 49], corpo calloso [50, 51], amígdala [43, 52], entre otros. Al igual que se han generado espacios para la publicación de trabajos específicamente en este campo, mediante congresos y revistas especializadas dada su importancia y los grandes alcances que se perciben a partir de su desarrollo. Además el desarrollo de metodologías para la segmentación de estructuras cerebrales permite establecer redes de cooperación académicas que brinden nuevas alternativas de solución a los problemas de análisis de volumetría, deformación y evolución de las formas principalmente en el reto de The Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Benchmark (BRATS), el cual se enfoca en la segmentación de tumores cerebrales brindando nuevas metodologías al estado del arte [53].

Un aspecto importante con el desarrollo de este proyecto, es que está soportado por avances importantes que se han desarrollado dentro del grupo de investigación en Automática de la universidad tecnológica a cargo del estudiante de doctorado Hernán Felipe Garcia, que ha venido desarrollando metodologías para el emparejamiento y segmentación de diferentes estructuras como son los modelos activos de forma mediante los cuales se realizan búsquedas piramidales de contornos en una determinada imagen (e.g. Segmentación de estructuras nerviosas en imágenes de ultrasonido [54], segmentación 2D de estructuras cerebrales [55] y detección de micro-calcificaciones en imágenes de mamografía [56]), lo cual soporta un desarrollo importante en el estado del arte enmarcado en el área de procesamiento de imágenes médicas.

1.3.3. Impacto

Con el desarrollo de este proyecto de investigación, se busca avanzar en el estudio de los métodos para la segmentación de formas 3D relacionadas a estructuras cerebrales utilizando modelos probabilísticos de variables latentes, los cuales a partir de un conocimiento a-priori de las estructuras 3D permitan contemplar determinados descriptores y así encontrar nuevas posibles deformaciones sintéticas de la estructura que permitan al modelo mayor flexibilidad y especificidad para capturar las variaciones de una estructura dada. Esto, con el fin de darle más robustez al desarrollo de sistemas de apoyo al especialista para la identificación de estructuras cerebrales en un determinado procedimiento de cirugía guiada por imagen y brindar un apoyo al especialista a la hora de dar un diagnóstico [40].

Este tipo de estudios tienen gran impacto en diversas aplicaciones relacionadas con los campos de desarrollo tecnológico y medicina, debido a que permiten una correcta localización de las estructuras cerebrales de un determinado paciente [23]. Además, el principal aporte metodológico derivado del desarrollo de esta propuesta de investigación, se basa en el estudio probabilístico de imágenes de resonancia magnética que permitan segmentar estructuras

de forma no-supervisada. Permitiendo mejorar la flexibilidad y especificidad de los modelos deformables 3D a partir de la imposición de un proceso Gaussiano como espacio de representación.

2. Antecedentes Bibliográficos

El análisis de imágenes médicas en las últimas tres décadas ha crecido exponencialmente, ya que ha demostrado en áreas de enfermedades de neurología, oncología, cardiología entre otras ser un soporte para brindar diagnósticos, analizar la evolución de pacientes, planeación de terapias y exámenes de seguimiento mejorando la relación costo-eficiencia de los sistemas del cuidado de la salud [57, 58]. En consecuencia este ámbito actualmente juega un rol central en el sector del cuidado de la salud [58]. Uno de los pilares de esta rama de investigación es la segmentación de estructuras el cual es un proceso de asignación de marcas con un significado biológico a cada pixel o voxel; de tal manera que cada pixel o voxel con la misma marca comparten ciertas características o pertenecen a una misma región anatómica.

En el campo de visión por computadora pueden encontrarse gran cantidad de técnicas que han sido desarrolladas para la segmentación de estructuras en años recientes como lo son aproximaciones por región creciente [59], técnicas de agrupamiento [60] o cortes gráficos [61]. Todos estos métodos de segmentación han sido aplicadas en medicina [34, 39, 60], sin embargo, debido a la gran cantidad de factores que pueden afectarlas como ruido, degradación, distorsión, movimiento, etc, es difícil obtener un método 100 % infalible para cualquier tarea de segmentación. Es por ello que se han desarrollado innumerables técnicas y combinaciones de ellas que pueden clasificarse según criterios tan variados como la misma cantidad de técnicas en si. Las siguientes secciones describen varias de las técnicas más usadas, así como los trabajos más importantes en cada una de las áreas. Se clasificaron de la siguiente manera:

- Metodologías supervisadas.
- Metodologías bayesianas.
- Metodologías basadas en regiones.
- Metodologías basadas en modelos deformables.

Las técnicas tratadas corresponden a los métodos más representativos en lo que a segmentación de estructuras respecta. Las secciones describen el origen de las técnicas y explican brevemente la fundamentación matemática, así como la descripción de varios de los trabajos desarrollados en torno a ello, también se menciona el procedimiento seguido y los resultados obtenidos.

2.1. Metodologías supervisadas

Estas técnicas también conocidas como modelos discriminativos, intentan estimar directamente una marca para cada voxel dada la apariencia local de una imagen. Debido a este

fin estos métodos extraen características de la imagen médica con información de interés y la utilizan para entrenar un modelo de clasificación supervisado. En estas metodologías se ha investigado recientemente las redes neuronales artificiales (ANNs) [62], en las cuales el proceso de segmentación de varias estructuras cerebrales está compuesto por dos fases. En la primera una red neuronal clasifica la textura de la imagen dada para analizar (imagen objetivo), mientras que la segunda red neuronal toma la salida de la primera y refina la segmentación corrigiendo posibles errores ocurridos a través del análisis de forma/textura. Una variación de esta técnica se propone en [63] donde proponen la combinación de redes neuronales artificiales (ANNs) con momentos geométricos invariantes (GMIs). Se hace uso de un perceptron multicapa asociado a cada escala de los GMIs, cuyas salidas junto con las intensidades de los voxels y coordenadas son la entrada de la ANN. Donde la ANN funciona como clasificador en vez de una función de aproximación clasificando cada voxel al interior y exterior de la estructura de interés. Estas metodologías tuvieron resultados aceptables con respecto a otras metodologías para la segmentación del tálamo, putamen y núcleo caudado, pero presentan una cantidad considerable de voxels atípicos en la segmentación resultante.

Otras aproximaciones de aprendizaje hacen uso de diccionarios [64, 65] o algoritmos genéticos [66, 67], Tong et al [64] propuso la segmentación basada en la minimización de los errores en reconstrucción de parches, donde el diccionario aprendido y un clasificador lineal son simultáneamente entrenados a través de atlas. Permitiendo la reconstrucción a través de los parches y la estimación de etiquetas a través del clasificador. Pero este método no funciona para la segmentación de múltiples estructuras y es computacionalmente costoso. Por otro lado Deoni et al [66] propone una metodología para la segmentación del tálamo a través de análisis geométrico incorporando características del método de agrupamiento k-medias. Para ello hace uso de las MRI T1 y T2 de alta resolución cuantitativa y mide el desempeño a través de la distancia Euclidiana entre los centros de la estructura segmentada y la etiquetada manualmente. Los resultados son viables, pero requiere de una MRI de alta calidad lo cual no siempre es fácil de conseguir y además el costo computacional es elevado.

2.2. Metodologías probabilísticas

Los métodos de segmentación probabilísticos tratan de inferir la segmentación más probable dada una imagen observada, lo cual, acorde con la ley de Bayes puede ser aproximado a la probabilidad de la imagen actual dada cierta segmentación $P(I|S)$, junto con la probabilidad a priori de la segmentación $P(S)$. Esto se puede lograr a partir de la estimación del máximo a posteriori (MAP). El prior $P(S)$ codifica la organización espacial de las estructuras anatómicas en el dominio de la imagen, mientras $P(I|S)$ es la distribución de verosimilitud que predice como etiquetar una imagen, donde a cada voxel es asignada una única etiqueta anatómica, traducido a la intensidad de la imagen. Existe una gran cantidad de trabajos sobre estas metodologías que difieren principalmente en la manera de que el prior y la verosimilitud

es definida, también en el método de optimización elegido para optimizar los parámetros del modelo. Cuando se habla de estructuras cerebrales a menudo los priors son elegidos en la forma que tienen los atlas probabilísticos, mientras que la verosimilitud es comúnmente modelada como una mezcla de Gaussianas (GMM), donde los parámetros media y varianza son estimados por el algoritmo expectation-maximization (EM). En [67, 68] el prior es una malla basada en un atlas probabilístico, donde la deformación es estimada en un esquema coordinado ascendente con el algoritmo de Levenberg-Marquardt en combinación con los parámetros de una distribución Gaussiana (EM). Además propone el uso de una cadena de monte carlo (MCMC) como estrategia para cuantificar la incertidumbre en la segmentación obtenida. Pero este método requiere de un ajuste de los parámetros de muestreo, ya que es computacionalmente costoso y complejo. Raklin-Raviv et al [69] introduce un método para la segmentación grupal de estructuras cerebrales que obvia el uso de atlas estadísticos a través del uso de atlas de variable latente generado por un conjunto de imágenes. El método propone una alternación entre la estimación MAP de la segmentación y el ajuste de los parámetros del modelo, reemplazando el algoritmo EM por un gradiente descendente utilizando la formulación de un selector de nivel probabilístico. Pero esta segmentación solo converge si se hace uso de una función convexa en la optimización, lo cual no siempre es seguro para todas las imágenes dadas, así que es posible que la segmentación no resulte en un mínimo global.

Otra técnica ampliamente utilizada en estas metodologías bayesianas son los campos aleatorios de Markov (MRF), los cuales introducen dependencias espaciales locales entre voxeles. Fischl et al [70] propuso un método para la segmentación de todo el cerebro formando la base del conocido software FreeSurfer [71]. El propone modelar la distribución de intensidad para cada estructura cerebral en cada ubicación como una distribución Gaussiana y los priors pueden ser dados por la información global espacial dada por el atlas y la relación espacial local entre las clases anatómicas, lo cual es aproximado por un MRF no-estacionario anisotrópico.

2.3. Metodologías basadas en regiones

Estas metodologías buscan similitudes de diferentes propiedades de los voxeles pertenecientes a la misma región. El algoritmo más reconocido en esta área es el de la región creciente. A partir de esta técnica, Xue et al [72] propone el etiquetado de regiones a partir de las medias de algoritmos genéticos (GAs) seguido de un refinamiento en paralelo de voxeles haciendo uso de la región creciente. Lo primero que hace el método es sobre-segmentar la imagen objetivo en tres tejidos cerebrales (materia blanca, materia negra y fluido cerebroespinal), obteniendo una basta localización de las estructuras a través del registro de la imagen a un atlas. Posteriormente se construye un modelo difuso de regiones de interés con el fin de representar el conocimiento útil en estructuras del atlas, lo cual es utilizado para diseñar la función objetivo del GA y guiar la región creciente. Pero este método falla si no se realiza un

buen registro entre la imagen dada y el atlas, lo cual no siempre es fácil de realizar. También se han investigado otras estrategias basadas en regiones crecientes como lo es la erosión sucesiva, operadores de dilatación o el uso de algoritmos de watershed. Gui et al [73] propuso una aproximación para la segmentación del cerebro neonatal basado en el uso general del conocimiento sobre la morfología del mismo; integrando información sobre la conectividad entre tejido, estructuras y posiciones relativas. El método propuesto realiza una segmentación secuencial de las estructuras del cerebro que combina métodos de segmentación bien establecidos (watershed basado en marcas y similaridad, región creciente y región creciente basada en contornos activos) guiados por el conocimiento anatómico con operaciones morfológicas. Los resultados son favorables para recién nacidos entre 38 y 44 semanas, pero el resultado se ve altamente afectado en la presencia de ruido, movimiento y bajo contraste.

2.4. Metodologías basadas en modelos deformables

Las técnicas basadas en modelos deformables comienzan con un contorno inicial ubicado en la imagen, lo cual puede ser realizado de manera manual o automática, el cual será deformado iterativamente generando un nuevo contorno en cada iteración. Una de las versiones más básicas de estos modelos son los modelos de contornos activos (ASM) [74], donde el contorno inicial es deformado por la influencia de fuerzas internas y externas. Donde las fuerzas internas relacionan las características de la superficie y pretenden mantener un contorno suavizado; mientras que las fuerzas externas están relacionadas a las características de las regiones adyacentes a la superficie y son las responsables de atraer el modelo hacia la estructura de la superficie. Ghanei et al [75] propuso un modelo deformable discreto mejorado para la segmentación del hipocampo, abordando problemas de optimización de los pesos asociados a las fuerzas internas, estabilidad del contorno y extracción de características de la imagen para el cálculo de energías externas. Además introdujo una nueva fuerza externa basada en la búsqueda de un mínimo local en la energía de la imagen en la dirección normal del contorno produciendo resultados sobresalientes alrededor de bordes discontinuos y múltiples. Sin embargo este método es fuertemente dependiente de los parámetros elegidos y del polígono inicial, además no se ha explorado su extensión en 3D. Zarpalas et al [76] propone un método con el fin de mejorar la calidad de la segmentación y detectar errores con el fin de evitar su propagación. Para ello propone el uso de mezcla de diferentes ACMs, todos balanceados por una distribución de gradientes en las fronteras, lo cual intenta diferenciar las regiones que requieren de un conocimiento a priori de las regiones que pueden ser segmentadas solo por la información de escala de grises. La técnica entonces hace uso de un ACM geodésico en las fronteras con gradientes fuertes y utiliza el modelo de Chan-Vese con conocimiento a priori en las partes donde la frontera no se forma bien o contiene partes débiles. El método muestra resultados fuertes en la segmentación de estructuras, pero en ocasiones los gradientes no son suficientes para entregar una segmentación confiable.

Gao et al [77] propuso una representación multi-escala para la estructura haciendo uso de la transformada Wavelet. Dada la forma inicial obtenida por la fusión de etiquetas, se segmenta alternando los datos y haciendo uso de un proceso multi-escala basado en la forma, evolucionando iterativamente el contorno hasta lograr su convergencia. Los resultados demuestran que el método propuesto es robusto, pero este se ve afectado por la cantidad de formas de entrenamiento requeridas y la inicialización del atlas. Otra aproximación parecida a esta, es la realizada por Al-Shaikhli [78], donde proponen una segmentación multi-región haciendo uso de la información multi-nivel que incluye un prior topológico e información topológica del atlas. Esta representación topológica fue embebida en la ecuación de la energía de multi-nivel y junto con el término de curvatura se restringe la evolución de la curva.

3. Objetivos

3.1. Objetivo General

Desarrollar una metodología probabilística basada en procesos Gaussianos para codificar patrones volumétricos relevantes sobre imágenes médicas, en tareas de segmentación de estructuras cerebrales ante condiciones de ruido y no linealidad de los datos.

3.2. Objetivos específicos

1. Desarrollar un modelo de representación deformable basado en una aproximación probabilística, con el fin de codificar la variabilidad de estructuras cerebrales contemplando un incertidumbre en las muestras.
2. Desarrollar un modelo de representación deformable a través de métodos kernel, con el fin de codificar la variabilidad de estructuras cerebrales contemplando relaciones no lineales en las muestras.
3. Desarrollar un modelo de representación deformable basado en procesos Gaussianos con el fin de codificar la variabilidad de estructuras cerebrales ante condiciones de entrenamiento con incertidumbre y relaciones no lineales entre las muestras.

4. Aproximación Probabilística (PPCA)

4.1. Definición del Modelo deformable

Dada una estructura en 3D se define como $\mathbf{\Gamma}_i = [\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i, \mathbf{z}_i] \in \mathbb{R}^{M \times 3}$ donde $\mathbf{x}_i, \mathbf{y}_i, \mathbf{z}_i \in \mathbb{R}^{M \times 1}$ contiene las coordenadas x, y y z de los M vértices de la nube de puntos relacionada a la estructura de análisis (Tumores Cerebrales). Por lo tanto, el conjunto de entrenamiento se compone de N tumores cerebrales contenidos en $\mathcal{S} = \{\mathbf{s}_i\}_{i=1}^N$, donde $\mathbf{s}_i = [\mathbf{x}_i^\top, \mathbf{y}_i^\top, \mathbf{z}_i^\top]^\top$ es la forma vectorial de $\mathbf{\Gamma}_i$. Esta representación vectorial permite asumir que la variación de la estructura puede modelarse haciendo uso de una distribución normal $\hat{\mathbf{s}} \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{s}}, \mathbf{\Sigma})$, donde la media ($\bar{\mathbf{s}}$) y la matriz de covarianza ($\mathbf{\Sigma}$), se definen como [79]:

$$\bar{\mathbf{s}} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbf{s}_i, \quad \mathbf{\Sigma} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^N (\mathbf{s}_i - \bar{\mathbf{s}})(\mathbf{s}_i - \bar{\mathbf{s}})^T. \quad (1)$$

Con la finalidad de contemplar el ruido que tienen las muestras de entrenamiento se propone, el uso de la aproximación probabilística de PCA, la cual añade ruido isotrópico al modelo [80]. Esta aproximación busca relacionar una estructura dada \mathbf{s} ($(M \times 3)$ - dimensión del vector de observación) a un vector latente q -dimensional \mathbf{z} (de menor dimensión). Se define entonces una relación lineal,

$$\mathbf{s} = \mathbf{W}\mathbf{z} + \bar{\mathbf{s}} + \xi, \quad (2)$$

donde $\mathbf{W} \in \mathbb{R}^{(M \times 3) \times q}$ relaciona las variables observadas y las no observadas (latentes), ξ es un ruido Gaussiano isotrópico ($\xi \sim \mathcal{N}(0, \sigma^2 I)$). Convencionalmente se asume una distribución Gaussiana estandar para las variables latentes ($\mathbf{z} \sim \mathcal{N}(0, I)$). Por lo tanto, los datos siguen una distribución Gaussiana $\mathbf{s} \sim \mathcal{N}(\bar{\mathbf{s}}, \mathbf{C})$, donde la covarianza del modelo es $\mathbf{C} = \mathbf{W}\mathbf{W}^\top + \sigma^2 I$. De lo anterior, la verosimilitud logarítmica esta dada por,

$$\mathcal{L} = -\frac{N}{2} \left((M \times 3) \log(2\pi) + \log |\mathbf{C}| + \text{tr}(\mathbf{C}^{-1} \mathbf{\Sigma}) \right). \quad (3)$$

Maximizando la verosimilitud logarítmica con respecto a \mathbf{W} y σ^2 , se obtiene:

$$\mathbf{W}_{\text{ML}} = \mathbf{\Lambda}_q (\mathbf{B}_q - \sigma^2 \mathbf{I})^{1/2}, \quad (4)$$

$$\sigma_{ML}^2 = \frac{1}{N-q} \sum_{j=q+1}^N \lambda_j, \quad (5)$$

donde $\mathbf{\Lambda}_i$ son los vectores propios de la matriz $\mathbf{\Sigma}$, \mathbf{B}_q es una matriz diagonal con los valores propios $(\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_q)$ [80].

A partir de esta aproximación de PPCA, se hace uso de los valores y vectores propios de la matriz de covarianza para generar nuevas instancias de la estructura de análisis como:

$$\hat{\mathbf{s}} \approx \bar{\mathbf{s}} + \mathbf{\Lambda} \mathbf{b}, \quad (6)$$

donde $\mathbf{\Lambda} = (\mathbf{\Lambda}_1 | \mathbf{\Lambda}_2 | \dots | \mathbf{\Lambda}_t)$ y \mathbf{b} es un vector t -dimensional que contiene la varianza de los componentes principales de la matriz de covarianza $\mathbf{\Sigma}$ y estos representan los parámetros del modelo (generalmente se toman desde $-3\sqrt{\lambda}$ hasta $3\sqrt{\lambda}$). El valor de t se elige de tal manera que el modelo represente el 98 % de la varianza, esto debido a que hay valores propios que no aportan a la reconstrucción de la matriz \mathbf{s} .

4.2. Materiales

4.2.1. Base de datos

Para entrenar y validar el modelo se hizo uso de la etiqueta del tumor mejorado (4) de la base de datos *the Brain Tumor Image Segmentation Challenge (Brats) 2015*, debido a que es la etiqueta utilizada para validar el reto BRATS2015 [81]. Esta base de datos contiene tumores de alto grado, bajo grado y sus respectivo mapa de etiquetas realizado por expertos; los tumores se encuentran en diferentes zonas del cerebro.

El mapa de etiquetas mostrado en la figura 1, contiene cuatro etiquetas diferentes que son 1- para la Necrosis (verde), 2- para el Edema (amarillo), 3- para el tumor sin mejora (rojo) y 4- tumor mejorado (azul). Se utilizó las MRI T1 con resolución de 240×240 pixeles y un tamaño de voxels de $1\text{mm} \times 1\text{mm} \times 1\text{mm}$.

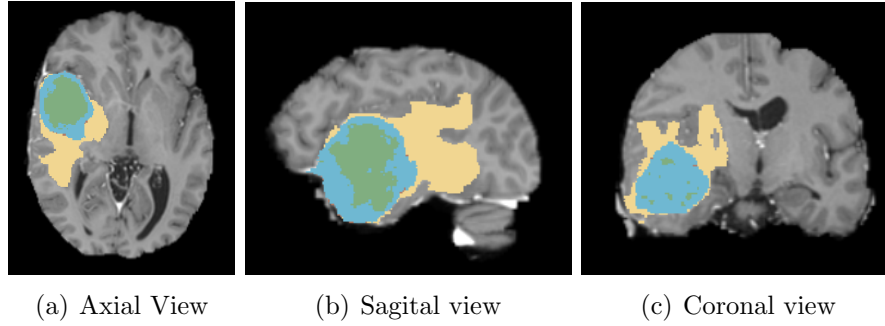


Figura 1: Muestra de un tejido anormal en el cerebro de la base de datos Brats2015.

4.2.2. Métricas de evaluación

A continuación se describen las métricas utilizadas para evaluar de manera cuantitativa el desempeño del modelo propuesto según las el reto de BRATS 2015 [81]:

Índice de similaridad estructural cuantifica entre dos estructuras o imágenes la real y aproximada similaridades de iluminación local, contraste y estructura. Lo cual, es un indicador de que tan bien se ajusta un modelo a datos reales. Se define como [82]:

$$SSIM(X, Y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)}, \quad (7)$$

Donde μ_x , σ_x y σ_{xy} son respectivamente la media, desviación estándar y correlación cruzada. C_1 y C_2 son constantes de estabilidad cuando la media y desviación estándar son cercanas a cero.

Coefficiente DICE El coeficiente permite cuantificar en tareas de segmentación, la similitud entre dos imágenes binarias, a partir de la información mutua ponderada sobre la información conjunta. Se define como [83]:

$$Dice(A, B) = \frac{2|A \cap B|}{|A| + |B|}, \quad (8)$$

donde $A \cap B$ hace referencia a la información mutua y $|A| + |B|$ a la información conjunta.

Relación volumen es una cuantificación de la similaridad entre un volumen objetivo V_a y un volumen estimado V_b . Se define como [84]:

$$\text{Relación volumen} = \frac{V_a}{V_b}, \quad (9)$$

4.2.3. Caja de Herramientas

Librería Active Shape Model (ASM) and Active Appearance Model (AAM) para MatLab:

La librería de ASM y AAM para MATLAB [85], es un herramienta de soporte para construir y ajustar modelos AAM y ASM, introducidos por Cootes y Taylor en [86], contiene aproximaciones multi-resolución para enfoques tanto 2D como 3D, además de soportar procesamiento de imágenes a color.

Librería para la generación de superficies 3D y mallas volumétricas para MATLAB \ Octave (iso2mesh):

Iso2mesh es una herramienta para la generación de mallas basada en MATLAB, esta herramienta está diseñada para crear superficies y mallas poligonales de alta calidad, a partir de imágenes volumétricas [87]. Contiene un conjunto amplio de funciones de procesamiento; esta herramienta permite convertir conjuntos de imágenes histológicas en 3D, datos binarios, segmentados ó en escala de grises, como lo son las imágenes de resonancia magnética MRI, en mallas volumétricas. Iso2mesh es una herramienta libre multiplataforma compatible con MATLAB y GNU octave.

4.3. Metodología

En la figura 2 se muestra el esquema de la metodología propuesta:

1. Se entra el modelo probabilístico (PPCA) y el clásico (PCA) a partir de la etiqueta 4 (Tumor mejorado) de la base de datos. Para ello es necesario realizar un diezmado en la cantidad de vértices, es decir, se ajustan todos a la misma cantidad según el tumor con menos vértices en el set de entrenamiento.
2. Se realiza un análisis sobre la contribución de los valores propios (λ_i) a la reconstrucción del espacio en un 98 %. Y de estos se eligen los mejores valores propios, aquellos que presentan la mayor deformación sobre la forma media.
3. Con el fin de segmentar las estructuras cerebrales se inicializa el algoritmo de Region Growing a partir de una semilla manual, el cual será la forma prior para comenzar a deformar la estructura.

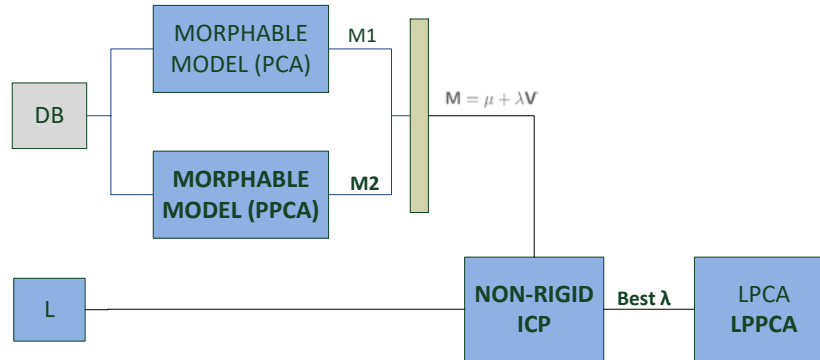


Figura 2: Esquema de la metodología propuesta, donde DB es la base de datos, L es el Prior (Region-Growing) y M es la representación general de una nueva forma a partir de los modelos.

4. Se ajusta cada uno de los modelos a la forma del prior a través del algoritmo Non-rigid Iterative Closest Point (ICP) [88], el cual utiliza una regularización local afín.
5. Se deforma el modelo dado el espacio inducido por el análisis probabilístico y el análisis clásico, hasta obtener una segmentación final.

Cada modelo se entrena con 30 muestras de los tumores más representativos con respecto a su variabilidad y además los más compactos, es decir aquellos que no presentan discontinuidades. Donde cada muestra son todos los vértices de un tumor completo. Una vez elegido el set de entrenamiento, se deben de alinear todas las estructuras para posteriormente realizar un análisis en un espacio latente dado por PPCA o PCA.

4.4. Resultados y discusión

A continuación se muestran los resultados obtenidos para la segmentación de tumores cerebrales a partir de un modelo deformable en 3D.

4.4.1. Resultados de entrenamiento del modelo

La figura 3, muestra la forma media (\bar{s}) derivada del conjunto de entrenamiento. En la figura se nota que la superficie no es muy suavizada, esto es debido a que la segmentación manual realizada por los expertos no es precisa, además del ruido que añade el instrumento con el cual se tomaron las MRI.

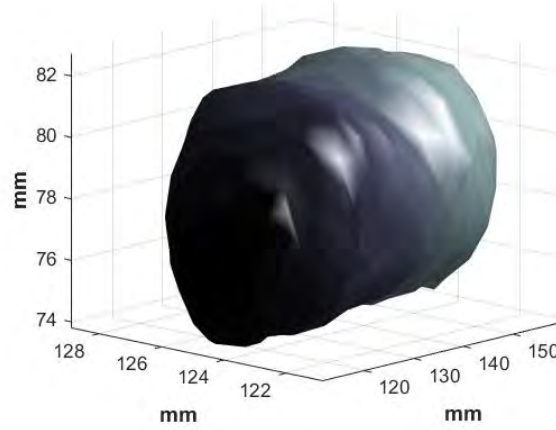


Figura 3: Forma media del modelo deformable para tumores cerebrales.

La figura 4 muestra la variabilidad del modelo dado el conjunto de entrenamiento. En la figura se denota que induciendo un ruido isotrópico gaussiano el modelo captura variaciones relevantes de la estructura a partir de los valores propios del modelo.²

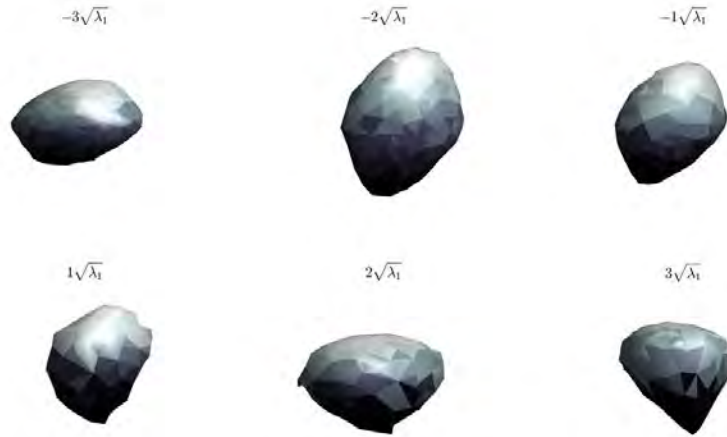


Figura 4: Efectos producidos por la variación de los dos primeros parámetros ($\mathbf{\Lambda}_i \mathbf{b}_i$) del modelo. Los modos de variación van desde $-3\sqrt{\lambda_i}$ de izquierda a derecha hasta $3\sqrt{\lambda_i}$

Se observa como los modos de variación dados por la contribución de diferentes componentes principales y sus respectivos valores propios (λ_i), destacan diferentes propiedades de los tumores. Como lo son su volumen, orientación y formar, lo cual es un indicador de la variabilidad

²Cada estructura de entrenamiento $\mathbf{\Gamma}_i$ fue ajustada a la misma cantidad de vertices del tumos más pequeño.

capturada por la aproximación porbabilística.

4.4.2. Resultados proceso de registro

Con el fin de emparejar el modelo al volumen cerebral se hace uso de la estrategia de registro non-rigid ICP (Iterative Close Point). Se hace uso como prior la segmentación obtenida por Region growing y se deforma el modelo hasta obtener una segmentación final, como se muestra en la figura 2.

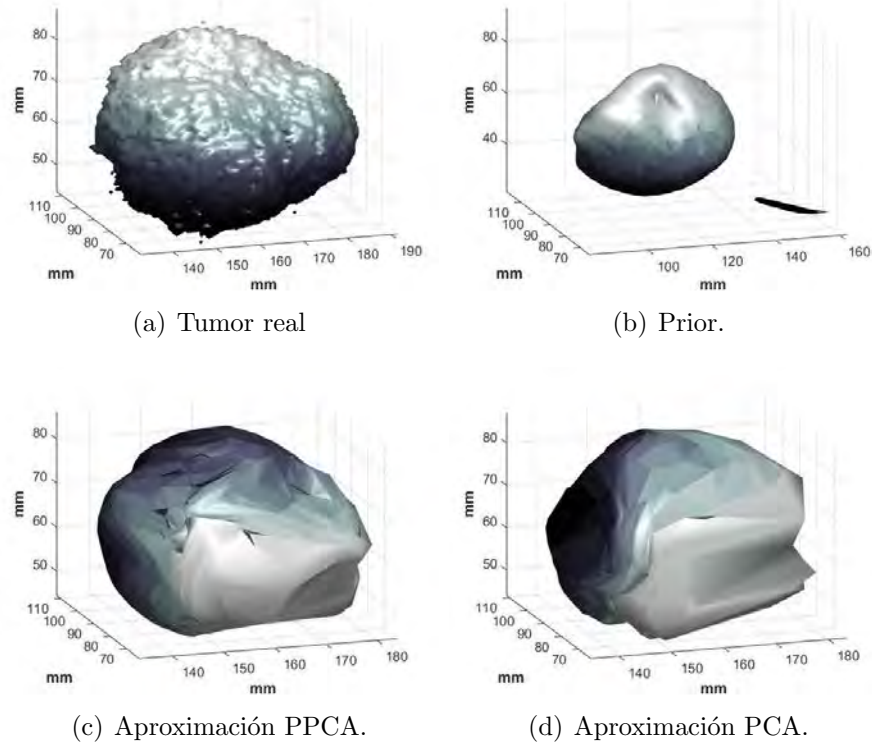


Figura 5: Registro del modelo.

En la figura 5 se denota el problema derivado del modelo deformable clásico basado en PCA. Donde en la figura 5(d) se muestra un modelo poco preciso en la representación del tumor, sobre todo en los bordes donde se observan esquinas demasiado puntiagudas. Sin embargo, en la figura 5(c) se observa que el modelo propuesto no se deja desviar por el ruido que contiene las muestras de entrenamiento, resultando en una mejor representación del tumor real y unos bordes menos puntiagudos.

En la figura 6 se realizó un análisis de curvatura de los modelos, en la cual en la parte superior

derecha (primera fila - tercera columna) se observa como el modelo tiene intensidades similares de curvatura y su ubicación es cercana a la real. Sin embargo, se denotan disimilitudes entre el modelo propuesto y el tumor real, esto es debido a la reducción de vértices que se realizó para entrenar el modelo, las relaciones no lineales que hay entre las muestras de entrenamiento y la asunción de que el ruido es igual para todo el set de entrenamiento.

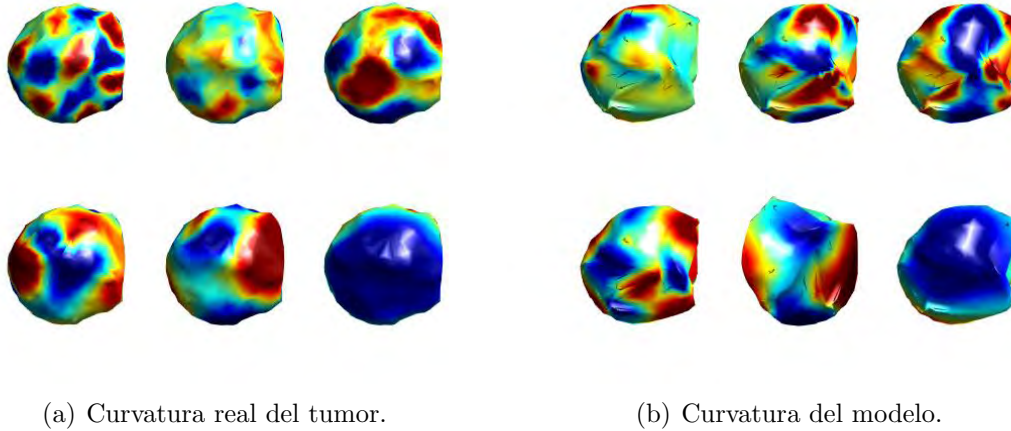


Figura 6: Análisis de curvatura del tumor real y la aproximación del model deformable basado en PPCA.

Finalmente, en la tabla 1 se presentan los resultados cuantitativos obtenidos para la segmentación de tumores cerebrales. La comparación se realizó con respecto al modelo deformable clásico y la estrategia comunmente utilizada de Fuzzy C-means (FCM) ³. Los resultados obtenidos se obtuvieron sobre 10 tumores de prueba:

Tabla 1: Validación del modelo propuesto a partir de las métricas del indice estructural de similaridad (SSIM), relación volumen y coeficiente Dice.

Modelo	SSIM	Relación volumen	Dice
Classic 3D-MM	$0,87 \pm 0,026$	$0,89 \pm 0,014$	$0,89 \pm 0,0129$
FCM	$0,86 \pm 0,021$	$0,89 \pm 0,011$	$0,88 \pm 0,0013$
PPCA 3D-MM	$0,91 \pm 0,021$	$0,94 \pm 0,015$	$0,94 \pm 0,0126$

Los resultados obtenidos demuestran que imponiendo una aproximación con incertidumbre (PPCA) en las muestras conlleva a un modelo más preciso, obteniendo un coeficiente DICE de **$0,94 \pm 0,0126$** , con respecto al modelo clásico (PCA) con un coeficiente DICE de $0,89 \pm 0,0129$, es decir se logra una mejor representación de estructuras como lo denota el coeficiente

³Se hizo uso de la implementación disponible en <https://github.com/ab93/SIFCM>

de similaridad estructural (SSIM) $0,91 \pm 0,021$ y $0,87 \pm 0,026$ respectivamente. Con el fin de medir la competitividad del modelo propuesto con respecto a métodos de segmentación se realizó una validación con respecto a uno de los diez mejores modelos de acierto en el reto de BRATS2015⁴ el cual hizo uso de 21 tumores de validación, a continuación se muestran los resultados:

Tabla 2: Validación BRATS 2015 para 21 tumores.

Modelo	Dice
Classic 3D-MM	$0,52 \pm 0,1$
PPCA 3D-MM	$0,65 \pm 0,08$
Agn et al. [89]	$0,77 \pm 0,019$

La tabla 2 muestra que la metodología propuesta en aplicaciones de segmentación de estructuras no lineales es competitiva y muestra mejores resultados que la metodología clásica.

Los resultados obtenidos al evaluar la metodología probabilística propuesta en el reto de BRATS 2015, denotan que la aproximación propuesta con un DICE de $0,65 \pm 0,08$, es competitiva con respecto a métodos en el estado del arte (Agn et al. [89]) que tiene un DICE de $0,77 \pm 0,019$, pero aún no es suficiente para modelar la alta variabilidad que presentan los tumores cerebrales. Sin embargo, los resultados obtenidos por la aproximación propuesta superan a la metodología clásica que obtuvo un DICE de $0,52 \pm 0,1$.

4.5. Conclusiones

La primera aproximación con el fin de mejorar el modelo clásico basado en PCA, demuestra que imponer incertidumbre en las muestras conlleva a una mejor representación, ya que permite que la variación de los componentes principales (λ) contemple la desviación producida por el ruido Gaussiano isotrópico. Por ende conlleva a un mejor resultado en la aplicación, en este caso la segmentación de tumores.

Asumir la misma incertidumbre en todas las muestras conlleva a una mala delimitación del tumor, aunque se suavizan los bordes aún es difícil su aproximación. Además al igual que PCA, se siguen utilizando relaciones lineales de los datos y la flexibilidad del modelo recae sobre la cantidad de datos que se tengan para entrenar.

Con respecto al proceso de registro la aproximación probabilística demuestra que al incluir incertidumbre en el modelo, las curvaturas presentadas por este siguen de una manera más fiel la curvatura del tumor real. Sin embargo la segmentación final aunque es mejor que la

⁴Resultados del test Brats 2015 <https://www.smir.ch/BRATS/Start2015>

obtenida por la aproximación clásica, aún se queda atrás con respecto a métodos en el estado del arte que participaron el BRATS2015.

5. Aproximación a partir de métodos kernel (KPCA)

5.1. Definición del modelo

Dada una estructura en $3D$ se define como $\mathbf{\Gamma}_i$. El conjunto de entrenamiento se compone de $\mathcal{S} = \{\mathbf{s}_i\}_{i=1}^N \in \mathcal{I}$, donde $\mathbf{s}_i = [\mathbf{x}_i^\top, \mathbf{y}_i^\top, \mathbf{z}_i^\top]^\top$ es la forma vectorial de $\mathbf{\Gamma}_i$.

Se define un espacio \mathcal{F} de características de alta dimensión, el cual contiene una proyección de los datos a través un mapeo no-lineal Φ del espacio de entrada.

$$\Phi : \mathcal{I} \rightarrow \mathcal{F}, \quad (10)$$

En este espacio \mathcal{F} se asume que los datos se encuentran centrados, $\sum_{k=1}^N \Phi(\mathbf{s}_k) = 0$, es decir con media cero. A partir de esto, se procede de manera similar que PCA, calculando la matriz de Covarianza de los datos, pero en este caso se hace en el espacio de características \mathcal{F} .

$$\mathbf{C} = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \Phi(\mathbf{s}_j) \Phi(\mathbf{s}_j)^T. \quad (11)$$

A partir de la ecuación (11) se realiza el análisis matemático para encontrar los eigenvalores $\beta \geq 0$ y eigenvectores $\mathbf{B} \in \mathcal{F}$ de la matriz de covarianza \mathbf{C} . Los cuales se hallan a partir de la igualdad $\beta \mathbf{B} = \mathbf{C} \mathbf{B}$ [90]. Debido a la alta dimensionalidad de los vectores propios se puede considerar un sistema equivalente, como se muestra en la ecuación (13), donde los datos son utilizados como bases.

$$\beta(\Phi(\mathbf{s}_k) \cdot \mathbf{B}) = (\Phi(\mathbf{s}_k)) \cdot \mathbf{C} \mathbf{B} \text{ for } k = 1, \dots, N, \quad (12)$$

$$\mathbf{B} = \sum_{i=1}^N \alpha_i \Phi(\mathbf{s}_i). \quad (13)$$

Si se hace la sustitución de (11) y (13) en (12),

$$\beta(\Phi(\mathbf{s}_k) \cdot \sum_{i=1}^N \alpha_i \Phi(\mathbf{s}_i)) = (\Phi(\mathbf{s}_k) \cdot \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \Phi(\mathbf{s}_j) \Phi(\mathbf{s}_j)^T \sum_{i=1}^N \alpha_i \Phi(\mathbf{s}_i)) \text{ para } k = 1, \dots, N.$$

Organizando los términos se tiene que:

$$\begin{aligned} N\beta \sum_{i=1}^N \Phi(\mathbf{s}_k)^T \Phi(\mathbf{s}_i) \alpha_i &= \sum_{j=1}^N \Phi(\mathbf{s}_k)^T \Phi(\mathbf{s}_j) \\ \sum_{i=1}^N \Phi(\mathbf{s}_j)^T \Phi(\mathbf{s}_i) \alpha_i &\text{ para } k = 1, \dots, N. \end{aligned} \quad (14)$$

Si un kernel se define como una matriz $\mathbf{K} \in \mathbb{R}^{N \times N}$, la cual contiene el producto interno entre funciones base $(\Phi(\mathbf{s}_1), \dots, \Phi(\mathbf{s}_N))$ en el espacio de características \mathcal{F} .

$$K_{ij} := (\Phi(\mathbf{s}_i) \cdot \Phi(\mathbf{s}_j)). \quad (15)$$

De forma matricial se puede sustituir (15) en (14),

$$N\beta \mathbf{K} \boldsymbol{\alpha} = \mathbf{K}^2 \boldsymbol{\alpha}. \quad (16)$$

Para encontrar la solución a la ecuación (16) se resuelve el problema de los valores y vectores propios obteniendo:

$$N\beta \boldsymbol{\alpha} = \mathbf{K} \boldsymbol{\alpha}, \quad (17)$$

Las soluciones $\boldsymbol{\alpha}^k$ correspondientes a todos los valores propios $\beta > 0$ deben ser normalizadas. Esto se hace a través de la siguiente igualdad $(\mathbf{B}^k \cdot \mathbf{B}^k) = 1$. Esta normalización esta dada en el espacio de características \mathcal{F} .

$$1 = (\mathbf{B}^k \cdot \mathbf{B}^k) = \sum_{i,j=1}^N \alpha_i^k \alpha_j^k (\Phi(\mathbf{s}_i) \cdot \Phi(\mathbf{s}_j)) = (\boldsymbol{\alpha}^k \cdot \mathbf{K} \boldsymbol{\alpha}^k) = \beta_k (\boldsymbol{\alpha}^k \cdot \boldsymbol{\alpha}^k), \quad (18)$$

Entonces los componentes principales pueden ser extraídos a través de la proyección de un dato de prueba $\Phi(\mathbf{s})$ por los vectores propios \mathbf{B}^k :

$$(\mathbf{B}^k \cdot \Phi(\mathbf{s})) = \sum_{i=1}^N \alpha_i^k (\Phi(\mathbf{s}_i) \cdot \Phi(\mathbf{s})). \quad (19)$$

Debido a que se asumió que los datos de entrada y en el espacio de características estaban centrados, es decir de media cero. Pero debido a que en el espacio \mathcal{F} no es posible en general centrar, es necesario reemplazar el uso del mapeo Φ por:

$$\tilde{\Phi}(\mathbf{s}_i) := \Phi(\mathbf{s}_i) - \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \Phi(\mathbf{s}_j). \quad (20)$$

Reemplazando en (16) se llega a que el kernel centrado es [90]:

$$\tilde{\mathbf{K}}_{ij} = \mathbf{K} - \mathbf{1}_N \mathbf{K} - \mathbf{K} \mathbf{1}_N + \mathbf{1}_N \mathbf{K} \mathbf{1}_N \text{ con } (\mathbf{1}_N)_{ij} := \frac{1}{N}. \quad (21)$$

Como en [91], se hace uso de un kernel Gaussiano $\mathbf{K} = \exp\left(-\frac{\|\mathcal{S}-\mathcal{S}'\|^2}{2\sigma^2}\right)$, finalmente el modelo propuesto vive en el espacio de características \mathcal{F} , por lo cual nuevas instancias de deformación del modelo se definen como:

$$\phi(\mathbf{s}_i) = \bar{\phi}(\mathbf{s}) + \beta \mathbf{B} \in \mathcal{F}. \quad (22)$$

5.1.1. Problema de la pre-imagen

Debido a que los datos se requieren en el espacio de entrada \mathcal{I} , es necesario tener una proyección de vuelta al espacio de entrada desde el espacio \mathcal{H} .

Lo anterior se conoce como el problema de la pre-imagen, donde se busca que posible dato de entrada me puede dar la proyección más cercana al punto obtenido en \mathcal{H} y de esta manera se asume que ese posible dato en el espacio de entrada es la pre-imagen del punto obtenido en \mathcal{H} . A continuación se ilustra lo mencionado:

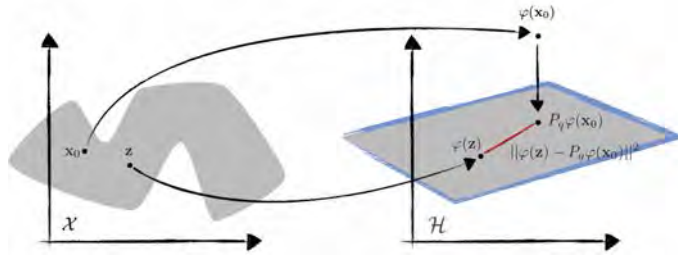


Figura 7: Esquema de la solución a la pre-imagen de un kernel [91].

Matemáticamente esta distancia Euclidiana se expande como:

$$\begin{aligned}
 \|\varphi(z) - \mathbf{P}\varphi(X_0)\| &= \langle \varphi(z), \varphi(z) \rangle + \langle \mathbf{P}\varphi(X_0), \mathbf{P}\varphi(X_0) \rangle \\
 &\quad - 2 \langle \varphi(z), \mathbf{P}\varphi(X_0) \rangle \\
 &= \mathbf{K}(z, z) - 2 \sum_{n=1}^N \xi \mathbf{K}(z, x_n) + \Omega.
 \end{aligned}$$

Para el caso de un kernel Gaussiano o de base radial, el termino $\mathbf{K}(z, z)$ es constante, por lo cual la pre-imagen resulta en minimizar:

$$\hat{\mathbf{s}}_i = \arg \min_{\mathbf{s}_i \in \mathcal{X}} - \sum_{k=1}^N \gamma_i \mathbf{K}(\hat{\mathbf{s}}_i, \mathbf{s}_k)$$

Aplicando iteraciones de punto fijo se logra obtener que la pre-imagen dado un kernel de base radial es:

$$\hat{\mathbf{s}}_{i_{k+1}} = \frac{\sum_{k=1}^N \gamma_i \exp\left(-\frac{\|\hat{\mathbf{s}}_i - \mathbf{s}_k\|^2}{2\sigma^2}\right) \mathbf{s}_k}{\sum_{k=1}^N \gamma_i \exp\left(-\frac{\|\hat{\mathbf{s}}_i - \mathbf{s}_k\|^2}{2\sigma^2}\right)}. \quad (23)$$

5.2. Materiales

5.2.1. Base de datos

Similar a la sección 4.2.1, se hace uso de la base de datos BRATS 2015 [81], para entrenar y validar la metodología propuesta.

5.3. Métricas de evaluación

Cómo se definió matemáticamente en la sección 4.2.2, con el fin de medir el desempeño de la metodología propuesta se hace uso del índice de similaridad estructural (SSIM) y coeficiente DICE.

5.3.1. Caja de Herramientas

Librería Statistical pattern recognition toolbox for MATLAB (SPRTOOL) para MatLab:

Este toolbox implementa una selección de métodos de reconocimiento de patrones estadísticos descritos en [92]. Este toolbox cuenta con herramientas como procesos Gaussianos, análisis de componentes principales, Kernel PCA, problemas de pre-imágenes entre otros [93].

5.4. Metodología

En la figura 8 se muestra el esquema de la metodología propuesta:

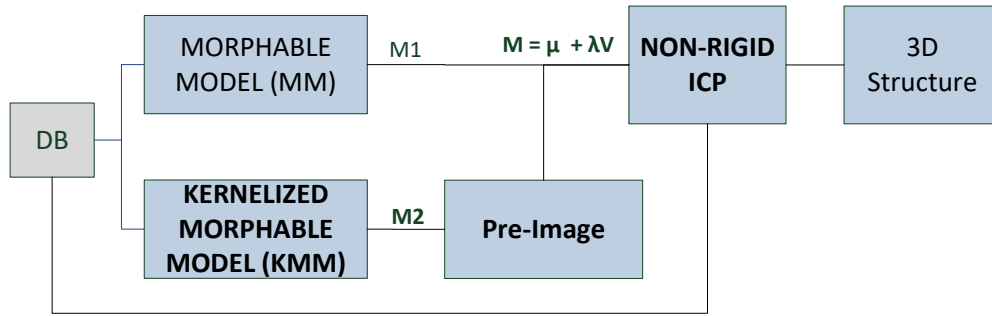


Figura 8: Esquema de la metodología propuesta. DB es la base de datos y M es la representación de la deformación que puede realizar el modelo a partir de sus vectores-valores propios.

1. Como primer paso, se entrenan dos modelos uno a partir de una espacio inducido por un kernel Gaussiano (\mathcal{F}) y el otro la aproximación clásica de PCA. Similar a la sección 4, los datos de entrenamiento se ajustan a la misma cantidad de vértices según los que posea el tumor con menor tamaño.

2. Dado a que el modelo vive en un espacio de alta dimensión, es necesario retornar al espacio original (\mathcal{I}) con el fin de poder medir el desempeño de este. Para ello se obtienen las pre-imágenes a partir de la solución iterativa propuesta en [90].
3. Se cuantifica la contribución de los valores propios para la reconstrucción del espacio original y se dejan los que aporte un 98 %.
4. Se realiza un proceso de registro de cada uno de los modelos con el fin de cuantificar su flexibilidad y variabilidad que presentan para modelar estructuras altamente no lineales, como lo son los tumores cerebrales.

La finalidad de la metodología propuesta es determinar los efectos de inducir un espacio no lineal entre los datos de entrenamiento en un espacio de características (\mathcal{F}).

5.5. Resultados y discusión

5.5.1. Resultados de entrenamiento del modelo

En la figura 9, se ilustra el resultado de entrenamiento de los dos modelos con diferentes tamaños del conjunto de entrenamiento. Se denota claramente, como el inducir un kernel a los datos permite capturar mejor la variabilidad de las estructuras, ya que las relaciones entre ellos son no lineales, por lo tanto el modelo propuesto tiene una mayor variación con respecto al modelo clásico el cual utiliza relaciones lineales:

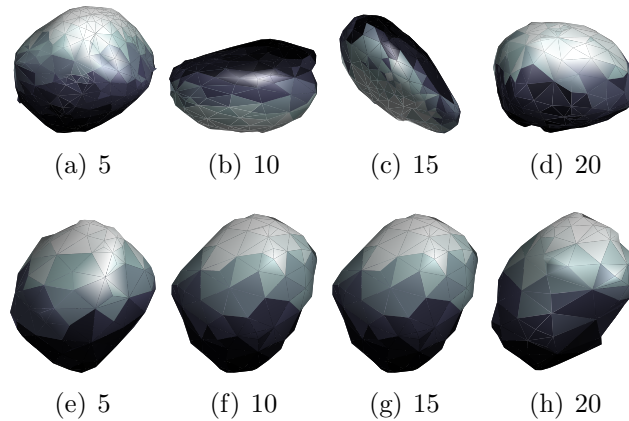


Figura 9: Estructura media de los modelos entrenados. La primera fila corresponde a la propuesta con KPCA y la segunda fila a la versión clásica de PCA, los tamaños del conjunto de entrenamiento son respectivamente 5, 10, 15 y 20.

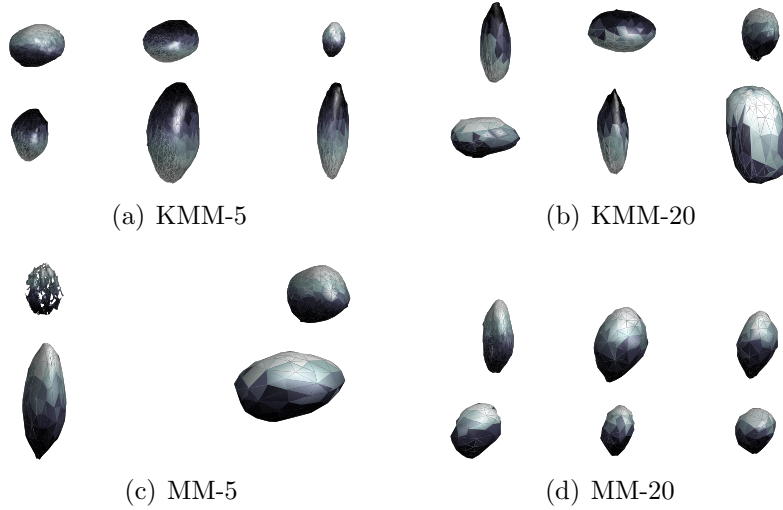


Figura 10: Modos de variación desde $-3\sqrt{\beta}$ (primera fila) hasta $3\sqrt{\beta}$ (segunda fila) del modelo KMM y el clásico MM, para diferentes tamaños del conjunto de entrenamiento.

En la figura 10 se ilustran los modos de variación de cada modelo para 5 y 10 datos del conjunto de entrenamiento respectivamente. Al calcular los modos de variación estos dependen del espacio vectorial inducido por el conjunto de entrenamiento, debido a que el modelo clásico utiliza relaciones lineales no es capaz de tener tanta variabilidad como si lo hace el modelo propuesto a partir de KPCA (ver figura 10(c) y 10(d)).⁵

5.5.2. Resultados proceso de registro

Con el fin de realizar el registro entre los modelos entrenados y un tumor dado (diferente al set de entrenamiento), se hizo uso de la técnica de registro no-rígida ICP (Iterative Close Point).

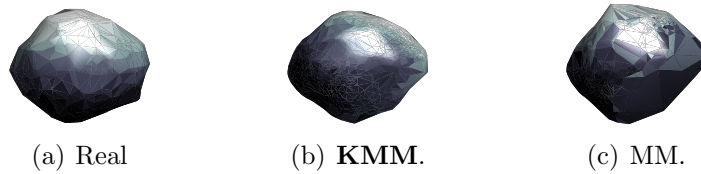


Figura 11: Resultados del registro de un tumor de la metodología propuesta y la clásica para un conjunto de entrenamiento de 20 datos.

⁵Cada estructura de entrenamiento $\mathbf{\Gamma}_i$ fue ajustada a la misma cantidad de vertices del tumos más pequeño.

La figura 11 muestra los resultados experimentales obtenidos entre la propuesta kernelizada (KMM) y la clásica (MM). En la figura 22(c) se denota como el modelo clásico no es capaz de capturar la variabilidad del tumor, por lo cual resulta en una representación imprecisa, debido a las relaciones lineales que utiliza para crear el espacio de deformación. Sin embargo, en la figura 11(b) se destaca que al imponer una relación no lineal inducida por un kernel Gaussiano, la representación del tumor es más acertada.

En la figura 12, se muestra el análisis de curvatura realizado para cada modelo, el cual se contrasta con el real. En las figuras 12(b) y 12(c), se denota como el modelo propuesto sigue mejor la curvatura que el modelo clásico, más específicamente en la fila 2 ultima columna donde el tumor real presenta la mayor cantidad de curvatura la aproximación propuesta es capaz de seguirla, mientras que el modelo clásico no es capaz de variar tanto (ver figura 12(c)).

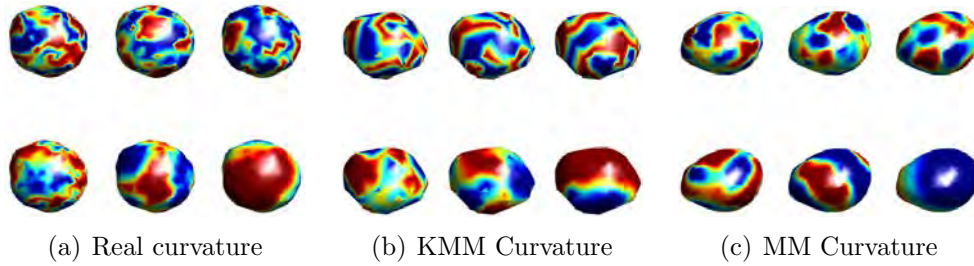


Figura 12: Curvatura del modelo clásico (MM) y el propuesto (KMM) vs la curvatura real.

Por último, en la tabla 3 se muestran los resultados cuantitativos de la metodología propuesta, en la cual se mide el índice de similitud estructural (SSIM), relación volumen y el error cuadrático medio (RMSE) de la curvatura. Los resultados muestran que el índice SSIM del modelo propuesto es más alto que el del modelo clásico (0,92 y 0,72 respectivamente), lo cual indica que al imponer un kernel el modelo se ajusta mejor a la estructura de análisis. Además el error de curvatura demuestra que el modelo captura mejor la variabilidad de las estructuras que la aproximación lineal.

Tabla 3: Validación del modelo propuesto a partir de las métricas del índice estructural de similitud (SSIM), relación volumen y error cuadrático medio de la curvatura (RMSE).

Modelo	SSIM	Relación volumen	RMSE
Classic 3D-MM	0,72 \pm 0,15	0,86 \pm 0,25	0,15 \pm 0,3
Kernelized 3D-MM	0,92 \pm 0,2	0,95 \pm 0,22	0,05 \pm 0,02

A su vez se realizó una validación de segmentación con respecto a uno de los diez mejores modelos de acierto en el reto de BRATS2015⁶ el cual hizo uso de 21 tumores de validación,

⁶Resultados del test Brats 2015 <https://www.smir.ch/BRATS/Start2015>

a continuación se muestran los resultados:

Tabla 4: Validación BRATS 2015 para 21 tumores.

Modelo	Dice
Classic 3D-MM	$0,52 \pm 0,1$
PPCA 3D-MM	$0,65 \pm 0,08$
KPCA 3D-MM	$0,75 \pm 0,05$
Agn et al. [89]	$0,77 \pm 0,019$

La tabla 4 demuestra que al incluir relaciones no lineales en los datos como lo es el análisis de KernelPCA, conlleva a una mejor representación de los datos, obteniendo mejores resultados (DICE de **$0,75 \pm 0,05$**) con respecto a la aproximación inicial (DICE de $0,65 \pm 0,08$) y a la clásica (DICE de $0,52 \pm 0,1$). Lo anterior permite demostrar que al inducir incertidumbre modelada por el kernel y además contemplar relaciones no lineales de los datos, se mejora considerablemente el rendimiento del modelo deformable.

5.6. Conclusiones

Con esta metodología se logra obtener una relación no lineal entre los datos, lo cual mejora considerablemente la variabilidad de las deformaciones que es capaz de realizar el modelo y a su vez conlleva a una mejor representación de estructuras complejas como lo son los tumores cerebrales.

Aunque el modelo extiende la flexibilidad considerablemente con respecto a la aproximación clásica, el tiempo de computo al calcular las pre-imágenes es alto y además debido a que no es una solución cerrada en ocasiones varia demasiado con respecto al espacio original.

En el proceso de registro se destaca como al incluir relaciones no lineales inducidas por un kernel Gaussiano, permite capturar mejor la variabilidad de estructuras complejas, ya que en la curvatura se destaca que la metodología propuesta es capaz de deformar mejor la forma media y seguir de una manera más precisa las variaciones del tumor.

6. Aproximación a partir de Procesos Gaussianos

6.1. Definición Proceso Gaussiano:

Un proceso Gaussiano es una colección finita de variables aleatorias que siguen una distribución conjunta Gaussiana. Donde sus parámetros están definidos por una función media $m(\mathbf{x})$ y una función de covarianza $\kappa(\mathbf{x}, \mathbf{x}')$ que modelan un proceso real $f(\mathbf{x})$ [94]:

$$\begin{aligned} m(\mathbf{x}) &= \mathbb{E}[f(\mathbf{x})] \\ \kappa(\mathbf{x}, \mathbf{x}') &= \mathbb{E}[(\mathbf{x} - m(\mathbf{x}))(\mathbf{x}' - m(\mathbf{x}'))], \end{aligned} \quad (24)$$

de lo anterior, se dice que $m(\mathbf{x})$ sigue un proceso Gaussiano \mathcal{GP} :

$$f(\mathbf{x}) \sim \mathcal{GP}(m(\mathbf{x}), \kappa(\mathbf{x}, \mathbf{x}')). \quad (25)$$

La función $f(\mathbf{x})$ es representada por las variables aleatorias del \mathcal{GP} en la ubicación x .

De una manera más específica, una distribución Gaussiana multivariada se puede ver como un proceso Gaussiano, donde dado dos vectores aleatorios \mathbf{Y} y \mathbf{Z} con media (μ_Y, μ_Z) y matriz de covarianza:

$$\begin{bmatrix} \text{cov}(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}) & \text{cov}(\mathbf{Y}, \mathbf{Z}) \\ \text{cov}(\mathbf{Z}, \mathbf{Y}) & \text{cov}(\mathbf{Z}, \mathbf{Z}) \end{bmatrix}$$

Se puede demostrar que la distribución condicional dado \mathbf{Z} de \mathbf{Y} es también una distribución Gaussiana; se parte desde la definición de una distribución multivariada Gaussiana:

$$\mathcal{N}(\mu, \Sigma) \sim \frac{1}{(2\pi)^{\frac{D}{2}} |\Sigma|^{\frac{1}{2}}} \exp\left\{-\frac{1}{2}(\mathbf{X} - \mu)^\top \Sigma^{-1}(\mathbf{X} - \mu)\right\}, \quad (26)$$

Donde:

$$\mathbf{X} = \begin{bmatrix} \mathbf{Y} \\ \mathbf{Z} \end{bmatrix} \quad \mu = \begin{bmatrix} \mu_Y \\ \mu_Z \end{bmatrix} \quad \Sigma = \begin{bmatrix} \text{cov}(\mathbf{Y}, \mathbf{Y}) & \text{cov}(\mathbf{Y}, \mathbf{Z}) \\ \text{cov}(\mathbf{Z}, \mathbf{Y}) & \text{cov}(\mathbf{Z}, \mathbf{Z}) \end{bmatrix}.$$

La inversa de la matriz de covarianza (Σ^{-1}) se conoce como la matriz de precisión (Λ). Partiendo entonces del argumento del exponencial se tiene:

$$\begin{bmatrix} \mathbf{Y} - \mu_{\mathbf{Y}} \\ \mathbf{Z} - \mu_{\mathbf{Z}} \end{bmatrix}^{\top} \begin{bmatrix} \Lambda_{11} & \Lambda_{12} \\ \Lambda_{21} & \Lambda_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mathbf{Y} - \mu_{\mathbf{Y}} \\ \mathbf{Z} - \mu_{\mathbf{Z}} \end{bmatrix}$$

Expandiendo la expresión anterior se obtiene:

$$-\frac{1}{2}(\mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{11} \mathbf{Y} - \mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{11} \mu_{\mathbf{Y}} - \mu_{\mathbf{Y}}^{\top} \Lambda_{11} \mathbf{Y} + \mathbf{Z}^{\top} \Lambda_{21} \mathbf{Y} - \mu_{\mathbf{Z}}^{\top} \Lambda_{21} \mathbf{Y} + \mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{12} \mathbf{Z} - \mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{12} \mu_{\mathbf{Z}}).$$

Agrupando los términos cuadráticos y lineales con respecto a \mathbf{Y} se tiene:

$$-\frac{1}{2} \mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{11} \mathbf{Y} + \mu_{\mathbf{Y}}^{\top} \Lambda_{11} \mathbf{Y} - \frac{1}{2} (\mathbf{Z} - \mu_{\mathbf{Z}})^{\top} \Lambda_{21} \mathbf{Y} - \frac{1}{2} \mathbf{Y}^{\top} \Lambda_{12} (\mathbf{Z} - \mu_{\mathbf{Z}}).$$

Comparando los términos con respecto a una Gaussiana multivariada se denota que :

$$\Sigma_{1/2}^{-1} = \Lambda_{11} \tag{27}$$

$$\mu_{1/2} = \mu_{\mathbf{Y}} - \Lambda_{11}^{-1} \Lambda_{21}^{\top} (\mathbf{Z} - \mu_{\mathbf{Z}}) \tag{28}$$

Para determinar los componentes de Λ se hace uso de la inversa de Schur como se muestra a continuación:

$$\begin{bmatrix} A & B \\ C & D \end{bmatrix}^{-1} = \begin{bmatrix} (A - BD^{-1}C)^{-1} & -(A - BD^{-1}C)^{-1}BD^{-1} \\ -DC^{-1}(A - BD^{-1}C)^{-1} & D^{-1} + D^{-1}C(A - BD^{-1}C)^{-1}BD^{-1} \end{bmatrix}.$$

A partir de esta propiedad y la matriz de precisión (Λ) se obtiene:

$$\Lambda_{11} = (\Sigma_{11} - \Sigma_{12}\Sigma_{22}^{-1}\Sigma_{21})^{-1} \quad (29)$$

$$\Lambda_{21} = -\Sigma_{22}^{-1}\Sigma_{21}(\Sigma_{11} - \Sigma_{12}\Sigma_{22}^{-1}\Sigma_{21})^{-1}. \quad (30)$$

Finalmente una distribución Gaussiana se puede ver como un proceso aleatorio \mathbf{Z} sobre $\mathbf{D} \subset \mathbb{R}^d$, se dice que es Gaussiano si:

$\forall n \in \mathbb{N}, \forall x_i \in \mathbf{D}, (\mathbf{Z}(x_1), \dots, \mathbf{Z}(x_n))$ es un vector Gaussiano.

La covarianza de este proceso es definida por un kernel $\kappa(x, y) = \text{Cov}(\mathbf{Z}(x), \mathbf{Z}(y))$.

Que sucede si $\mathbf{Z} \sim \mathcal{N}(0, k(., .))$, cuál será la distribución de $\mathbf{Y}(x) = \sigma\mathbf{Z}(x/\theta)$?

1. Al ser una condicional de un proceso gaussiano, la condicional también es Gaussiana.
2. Partiendo de la condicional de dos Gaussianas se tiene que la media y la varianza son:

$$\begin{aligned} m(x) &= E[\mathbf{Z}(x)|\mathbf{Z}(X) = F] \\ &= k(x, \mathbf{X})k(\mathbf{X}, \mathbf{X})^{-1}F \\ c(x, y) &= \text{Cov}[\mathbf{Z}(x), \mathbf{Z}(y)|\mathbf{Z}(X) = F] \\ &= k(x, y) - k(x, X)k(X, X)^{-1}k(X, y) \end{aligned}$$

Al obtener diferentes muestras la media y su covarianza van cambiando, lo cual se conoce como una regresión de procesos Gaussianos como se muestra en la siguiente figura:

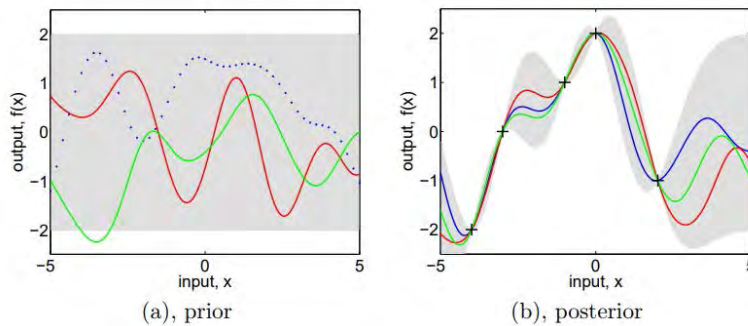


Figura 13: Ejemplo regresión de un GP [94].

6.2. Expansión Karhunen-Loève de un proceso Gaussiano.

Si $[X(t), a \leq t \leq b] \in L^2$ con media cero y covarianza continua $\mathbf{K}(s, t)$, se busca encontrar una expansión ortogonal de $X(t)$, tal que:

$$X(t) = \sum_{i=1}^{\infty} Z_i \phi_i(t), \quad (31)$$

Donde Z_i son variables aleatorias ortogonales con media cero ($E(Z_j, Z_i) = 0, j \neq i$) y $\phi_i(t)$ son funciones ortonormales.

La función de covarianza $\mathbf{K}(s, t)$ se puede representar como:

$$\begin{aligned} \mathbf{K}(s, t) &= E[X(s)X(t)] \\ &= E\left[\sum_{j=1}^{\infty} Z_j \phi_j(s) \sum_{i=1}^{\infty} Z_i \phi_i(t)\right] \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} \lambda_i \phi_i(s) \phi_i(t), \end{aligned}$$

Donde $\lambda_i = E[Z_i^2]$. Si se multiplica la covarianza por $\phi_k(s)$ y se integra cada termino se obtiene:

$$\begin{aligned} \int_a^b \mathbf{K}(s, t) \phi_k(s) ds &= \int_a^b \sum_{i=1}^{\infty} \lambda_i \phi_i(s) \phi_i(t) \phi_k(s) ds \\ &= \sum_{i=1}^{\infty} \lambda_i \phi_i(t) \int_a^b \phi_i(s) \phi_k(s) ds \\ &= \lambda_k \phi_k(t). \end{aligned}$$

Si existe la expansión anterior, la funciones $\phi_i(t)$ deben de ser las funciones propias de la integral asociada a la función de covarianza $\mathbf{K}(s, t)$, donde λ_i son varianzas de las variables aleatorias Z_i y deben de ser los valores propios de la integral [95].

6.3. Aproximación de Nyström, para el cálculo de las funciones propias

Con el fin de obtener un modelo paramétrico que permita modelar diferentes tipos de deformaciones a través de funciones base y coeficientes de las funciones base. Se propone el uso del método de Nyström [96], el cual da solución a integrales de la forma:

$$\int_a^b \mathbf{K}(s, t) \phi_k(s) p(s) ds = \lambda_k \phi_k(t), \quad (32)$$

donde $p(s)$ es la función de densidad de probabilidad, \mathbf{K} es una matriz kernel definida positiva, por ende $\lambda_i - \phi_i$ son los valores y funciones propias de la integral respectivamente. Si las variables son independientes e idénticamente distribuidas (i.i.d) de $p(s)$, se busca aproximar la integral (32) de la siguiente forma:

$$\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbf{K}(s, s_i) \phi_i(s_i) \approx \lambda_k \phi_k(s). \quad (33)$$

Al tener muestras i.i.d conlleva a la descomposición de valores y vectores propios $\mathbf{K}U = U\Lambda$, donde $\mathbf{K}_{ij} = \mathbf{K}(s_i, s_j)$, $U \in \mathbb{R}^{N \times N}$ y $\Lambda \in \mathbb{R}^{N \times N}$ es una matriz diagonal. De lo anterior se puede aproximar las funciones base $\phi_i(x_j)$ y valores propios λ_i de (32) como:

$$\phi_i(s_i) \approx \sqrt{N} U_{ji}, \quad \lambda_i \approx \frac{\Lambda_{j,j}}{N}. \quad (34)$$

A partir de la aproximación planteada, se definen las deformaciones del modelo como:

$$\begin{aligned} \mathbf{s}_i &\sim \mathcal{GP}(\bar{\mathbf{s}}, \mathbf{K}(\mathcal{S}, \mathcal{S})) \\ &\approx \bar{\mathbf{s}} + \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \mathbf{K}(s, s_i) \phi_i(s_i) \end{aligned} \quad (35)$$

6.4. Materiales

6.4.1. Base de datos

La base de datos Binghamton University 3D Facial Expression (BU-3DFE) [97] contiene 100 sujetos (56 % female, 44 % male), desde los 18 años hasta los 70 años, cuenta con variedad de etnias incluyendo blancos, negros, asiáticos e hispanos.

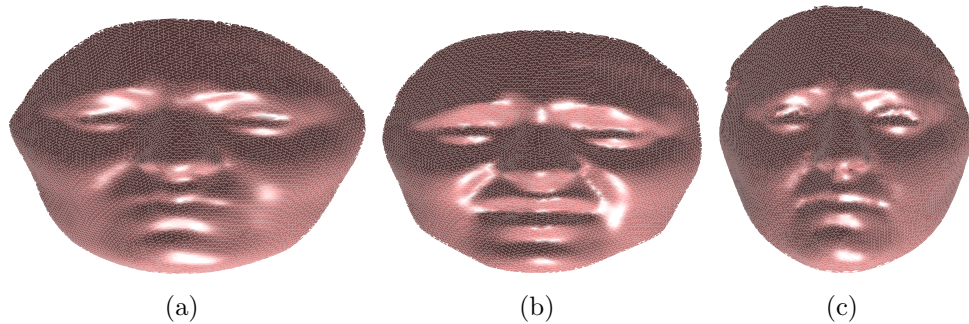


Figura 14: Muestra de un rostro de la base de datos BU-3DFE.

6.4.2. Caja de Herramientas

Librería Scalismo - Scalable Image Analysis and Shape Modelling en Scala:

Scalismo ⁷ es una librería para modelado estadístico de estructuras y modelos basados en análisis de imágenes en el lenguaje de programación Scala. La librería consta de dos módulos principales:

- Permite la creación de modelos prototipo.
- Realiza modelado y registro de imágenes.

6.5. Metodología

En esta sección se explica el procedimiento realizado para entrenar y validar la metodología propuesta. En la figura 15 se muestra el esquema general de la propuesta a partir de una aproximación de un proceso Gaussiano:

1. Primero se entrenan los modelos similar a la sección 4 y 5, donde se ajustan los vertices al tumor de menor tamaño.
2. Se realiza la aproximación del proceso Gaussiano a partir la combinación lineal de funciones base (ϕ) y sus respectivos valores propios (λ).
3. Se realiza un análisis de sensibilidad, en donde se mide la proporción de deformación de la estructura media dada por la combinación de funciones base y valores propios. Con el fin de definir la cantidad de funciones base para aproximar el GP.

⁷Se encuentra disponible en GitHub <https://github.com/unibas-gravis/scalismo>

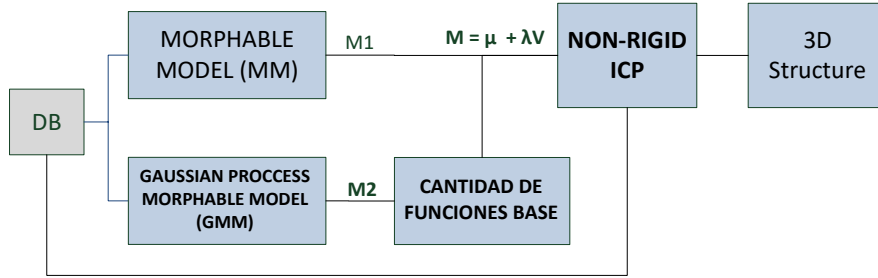


Figura 15: Esquema de la metodología propuesta. DB es la base de datos y M es la representación de la deformación que puede realizar el modelo a partir de sus vectores-valores propios.

4. Se realiza un proceso de registro a través de non-rigid ICP, con el fin de medir el desempeño del modelo propuesto contra el clásico a partir del índice de similaridad estructural, relación volumen y error-RMS de curvatura.

Cada modelo se entrena con 30 muestras de los rostros más representativos con respecto a su edad-expresiones.

6.6. Resultados y discusión

A continuación se muestran los resultados obtenidos para la representación de rostros a partir de un modelo deformable basado en procesos Gaussianos en 3D.

6.6.1. Resultados de entrenamiento del modelo

La figura 16, muestra la forma media (\bar{s}) derivada del conjunto de entrenamiento, desde la cual el modelo comienza a deformarse según el espacio dado por el GP o PCA:

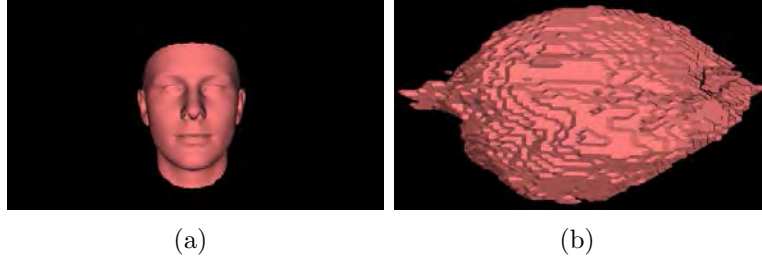


Figura 16: Forma media del modelo deformable para rostros (BU-3DFE) y tumores (BRATS2015).

La figura 17 muestra la variabilidad del modelo dado el conjunto de entrenamiento. En la figura se denota que induciendo un proceso Gaussiano el modelo captura variaciones relevantes de la estructura manteniendo correspondencias en la imagen.⁸

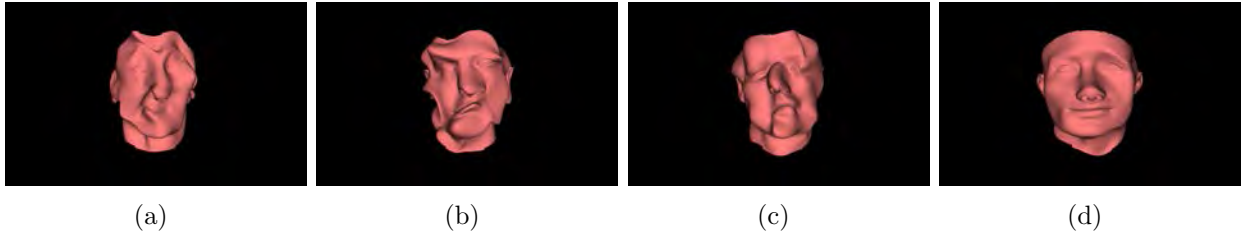


Figura 17: Efectos producidos por la variación de las funciones base ϕ para aproximar el \mathcal{GP} en la base de datos BU-3DFE.

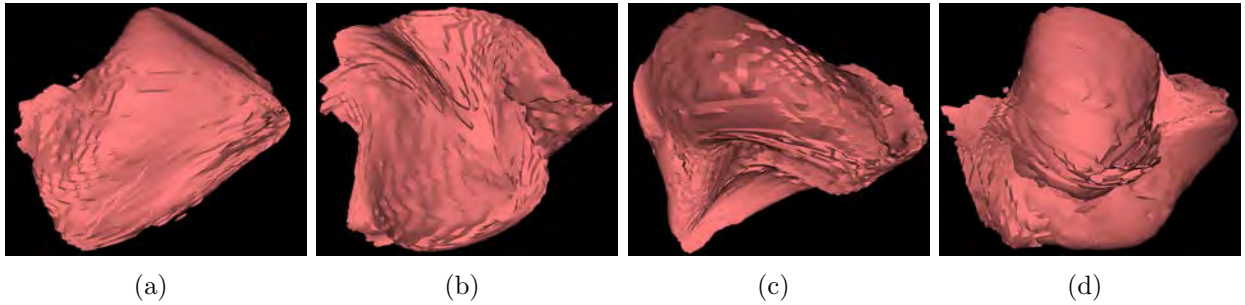


Figura 18: Efectos producidos por la variación de las funciones base ϕ para aproximar el \mathcal{GP} en la base de datos BRATS2015.

En la figura anterior se denota la alta variabilidad que maneja el modelo, lo cual le permite generar complejas deformaciones, que claramente son relaciones no lineales. Además se denota

⁸Cada estructura de entrenamiento $\mathbf{\Gamma}_i$ fue ajustada a la misma cantidad de vertices del tumos más pequeño.

como las funciones base permiten generar deformaciones globales, las cuales mantienen las correspondencias de la estructura en análisis. Cabe destacar que para el caso de los tumores, es evidente que obtener formas altamente variables es posible a partir de la aproximación propuesta.

6.6.2. Parámetros de la aproximación del GP

Los coeficientes de las funciones base permiten modelar variaciones locales de la estructura en análisis como se observa en la figura 19:

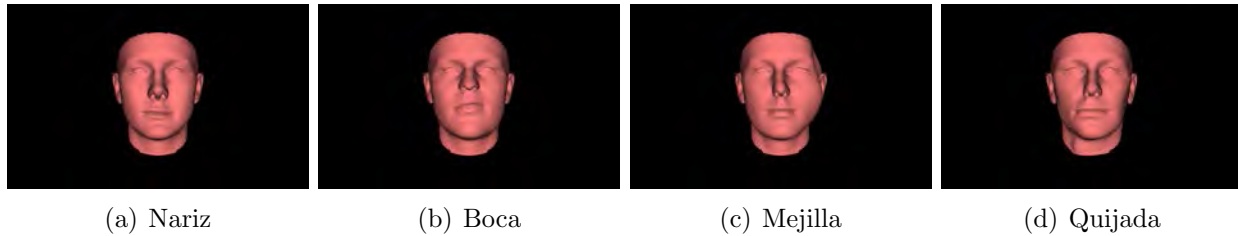


Figura 19: Variaciones locales obtenidas a través de los coeficientes de las funciones base para la base de datos BU-3DFE.

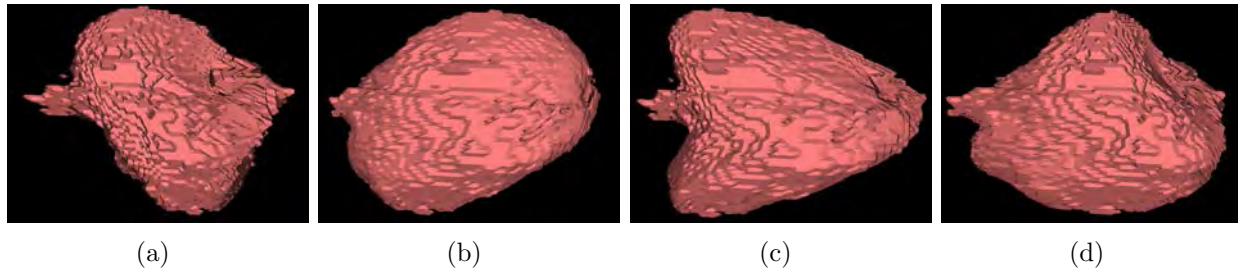


Figura 20: Variaciones locales obtenidas a través de los coeficientes de las funciones base para la base de datos BRATS2015.

Los coeficientes permiten deformar el modelo en zonas mas localizadas, según el valor propio que se manipule, para el caso observado se movieron los valores propios 5, 8, 12 y 22. A partir de la correcta combinación de ellos se modelan diferentes tipos de rasgos de la persona o tumor.

6.6.3. Resultados proceso de registro

Con el fin de emparejar el modelo a un rostro fuera del conjunto de entrenamiento se hace uso de la estrategia de registro non-rigid ICP (Iterative Close Point).

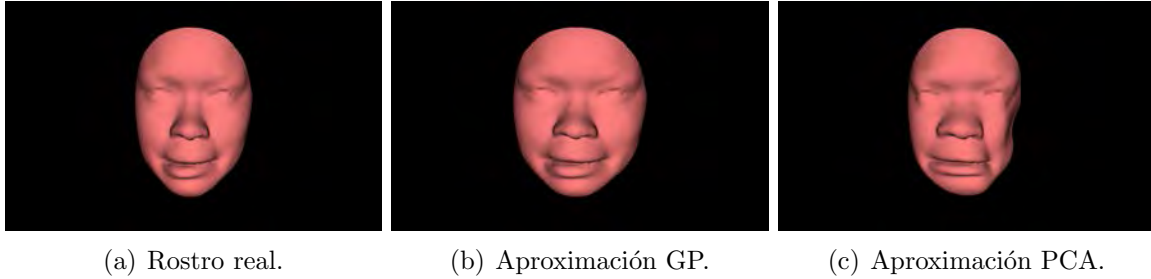


Figura 21: Registro del modelo.



Figura 22: Registro del modelo.

En la figura 21 se observa como el modelo basado en procesos Gaussianos se ajusta mejor a un rostro cuya variabilidad con respecto a la forma media (ver figura 16) es alta, lo cual se denota en el modelo clásico que no es capaz de lograr ajustar bien al rostro real.

En la figura 23, se muestra el análisis del error de las distancia cuadrática dado por la aproximación del GP y PCA para rostros (figuras 23(a) y 23(a)), donde se observa como el modelo se ajusta mejor a la forma deseada, la zona donde se presentó mayor error para el GP fue la boca, en cambio la aproximación dada por PCA presenta errores en varias zonas, las más relevantes son la mejilla y menton. Lo anterior demuestra que el modelo propuesto es más flexible que la aproximación clásica. Con respecto a los tumores en las figuras 23(d) y 23(d), se destaca que el modelo con GP captura y modela de mejor las no linealidades que presentan los tumores cerebrales, lo cual no lo hace de manera precisa la aproximación dada por PCA.

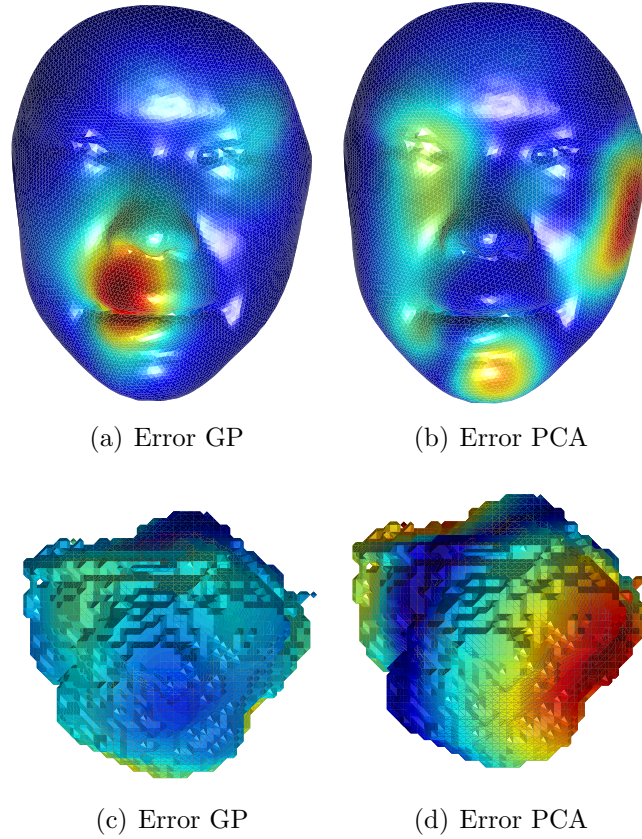


Figura 23: Registro del modelo.

Los resultados obtenidos se realizaron sobre 10 rostros de prueba, a los cuales se midió el índice de similitud estructural (SSIM), la relación volumen y error cuadrático medio de la distancia de los vértices:

Tabla 5: Validación del modelo propuesto a partir de las métricas del índice estructural de similitud (SSIM), relación volumen y Curvatura-RMSE para la base de datos BU-3DFE.

Modelo	SSIM	Relación volumen	Distancia-RMSE
Classic 3D-MM	$0,75 \pm 0,12$	$0,89 \pm 0,05$	$0,15 \pm 0,03$
GP 3D-MM	$0,97 \pm 0,025$	$0,94 \pm 0,08$	$0,06 \pm 0,01$

En la tabla 5 se denota como el modelo basado en GP, es capaz de representar altas variaciones con una precisión alta (SSIM de **$0,97 \pm 0,025$**), mientras que el modelo clásico aunque se acerca a una forma parecida al rostro real se queda corto para modelar estructuras con alta variabilidad (SSIM de $0,75 \pm 0,12$), esto se debe a que no contempla incertidumbre en el modelo y además hace uso de relaciones lineales.

A su vez, se hicieron pruebas sobre 10 tumores, a los cuales se midió el índice de similaridad estructural (SSIM), la relación volumen y error cuadrático medio de la distancia de los vértices:

Tabla 6: Validación del modelo propuesto a partir de las métricas del índice estructural de similaridad (SSIM), relación volumen y Curvatura-RMSE para la base de datos BRATS2015.

Modelo	SSIM	Relación volumen	Distancia-RMSE	DICE
Classic 3D-MM	$0,65 \pm 0,08$	$0,8 \pm 0,095$	$0,20 \pm 0,05$	$0,65 \pm 0,08$
GP 3D-MM	$0,94 \pm 0,025$	$0,98 \pm 0,02$	$0,03 \pm 0,01$	$0,78 \pm 0,05$

Como se observa en la figura 22 (b), los datos cuantitativos corroboran que al hacer uso de un proceso Gaussiano en el modelo, se extiende la flexibilidad de ellos en términos de la alta variabilidad que pueden modelar, obteniendo un SSIM de **$0,94 \pm 0,025$** . Es claramente más preciso que la aproximación clásica que no es capaz de modelar tan alta variabilidad obteniendo un SSIM de $0,65 \pm 0,08$.

7. Conclusiones

Los resultados obtenidos en cada una de las tres aproximaciones, demuestran que imponer relaciones no lineales en el conjunto de entrenamiento, mejora la variabilidad y la representación de estructuras complejas del modelo deformable clásico.

En la primera aproximación, se logró evidenciar que la carencia de incertidumbre conlleva a que el modelo representa de manera regular estructura complejas (alta variabilidad), sin embargo esta aproximación solo contemplaba un ruido isotrópico para todas las muestras, lo cual no siempre es válido asumir.

Para la segunda aproximación, se buscó imponer una relación no lineal entre los datos a través de un análisis en un espacio de características inducido por un kernel; satisfactoriamente se logró evidenciar que al imponer una relación de no linealidad en los datos, el modelo captura mejor la variabilidad de las estructuras y puede alcanzar un nivel de deformación más alto con respecto a la aproximación clásica, además el modelo es capaz de representar altas curvaturas.

Finalmente la aproximación a través de un GP, se logró obtener una versión paramétrica de un proceso Gaussiano, lo cual permite modelar rasgos locales (como facciones del rostro: arrugas, grosor de nariz, etc.) de las estructuras manteniendo las correspondencias en el modelo; se evidencia que esta aproximación es la que mejor expresa y captura la variabilidad de estructuras complejas (muy diferentes entre ellas), es decir, estructuras con relaciones no lineales.

Los aportes realizados por la investigación permitieron realizar dos publicaciones tituladas "*3D Probabilistic Morphable Models for Brain Tumor Segmentation (CIARP 2017)*" y "*A Kernelized Morphable Model for 3D Brain Tumor Analysis (ICIAR 2018)*", en *Lecture Notes in Computer Science (LNC)* revista Q2 indexada por colciencias, además de aportar una metodología más flexible con respecto a la aproximación clásica.

Como trabajos futuros se espera plantear una aproximación de un proceso Gaussiano de variable latente para modelar las deformaciones y el uso de modelos multilineales donde se capture la variabilidad de estructuras en diferentes aspectos locales, por ejemplo en el caso de rostros: la edad, rasgos étnicos y el género.

Referencias

- [1] M. Filippi, M. A. Rocca, O. Ciccarelli, N. De Stefano, N. Evangelou, L. Kappos, A. Rovira, J. Sastre-Garriga, M. Tintorè, J. L. Frederiksen *et al.*, “Mri criteria for the diagnosis of multiple sclerosis: Magnims consensus guidelines,” *The Lancet Neurology*, vol. 15, no. 3, pp. 292–303, 2016.
- [2] C. Jacobsen, J. Hagemer, K.-M. Myhr, H. Nyland, K. Lode, N. Bergsland, D. P. Ramasamy, T. O. Dalaker, J. P. Larsen, E. Farbu *et al.*, “Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients: a 10-year follow-up study,” *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. jnnp-2013, 2014.
- [3] N. C. Andreasen, D. Liu, S. Ziebell, A. Vora, and B.-C. Ho, “Relapse duration, treatment intensity, and brain tissue loss in schizophrenia: a prospective longitudinal mri study,” *American Journal of Psychiatry*, vol. 170, no. 6, pp. 609–615, 2013.
- [4] R. C. Knickmeyer, S. Gouttard, C. Kang, D. Evans, K. Wilber, J. K. Smith, R. M. Hamer, W. Lin, G. Gerig, and J. H. Gilmore, “A structural mri study of human brain development from birth to 2 years,” *Journal of Neuroscience*, vol. 28, no. 47, pp. 12 176–12 182, 2008.
- [5] S. González-Villà, A. Oliver, S. Valverde, L. Wang, R. Zwigelaar, and X. Lladó, “A review on brain structures segmentation in magnetic resonance imaging,” *Artificial intelligence in medicine*, vol. 73, pp. 45–69, 2016.
- [6] K. Kushibar, S. Valverde, S. González-Villà, J. Bernal, M. Cabezas, A. Oliver, and X. Lladó, “Automated sub-cortical brain structure segmentation combining spatial and deep convolutional features,” *Medical image analysis*, vol. 48, pp. 177–186, 2018.
- [7] A. Işın, C. Direkoğlu, and M. Şah, “Review of mri-based brain tumor image segmentation using deep learning methods,” *Procedia Computer Science*, vol. 102, pp. 317–324, 2016.
- [8] Y. Li, F. Jia, and J. Qin, “Brain tumor segmentation from multimodal magnetic resonance images via sparse representation,” *Artificial intelligence in medicine*, vol. 73, pp. 1–13, 2016.
- [9] S. Taheri, S. H. Ong, and V. Chong, “Level-set segmentation of brain tumors using a threshold-based speed function,” *Image and Vision Computing*, vol. 28, no. 1, pp. 26–37, 2010.
- [10] I. N. A.H. Ali, K.A. Khalaph, *IOSR Journal of Research & Method in Education (IOSR-JRME)*, vol. 4, no. 1, pp. 58–62, 2014.
- [11] V. Vijayarangan, “Multiscale modeling for image analysis of brain tumor detection and segmentation using histogram thresholding,” *International Journal Of Engineering And Computer Science*, vol. 3, no. 08, 2014.
- [12] G. Anandgaonkar and G. Sable, “Brain tumor detection and identification from t1 post contrast mr images using cluster based segmentation,” *Int J Sci Res*, vol. 3, no. 4, pp. 814–7, 2014.
- [13] M. Sujun, N. Alam, S. A. Noman, and M. J. Islam, “A segmentation based automated system for brain tumor detection,” *International Journal of Computer Applications*, vol. 153, no. 10, pp. 41–49, 2016.
- [14] U. Grenander and M. I. Miller, *Pattern theory: from representation to inference*. Oxford University Press, 2007.
- [15] T. F. Cootes, C. J. Taylor, D. H. Cooper, and J. Graham, “Active shape models-their training and application,” *Computer vision and image understanding*, vol. 61, no. 1, pp. 38–59, 1995.
- [16] V. Blanz and T. Vetter, “A morphable model for the synthesis of 3d faces,” in *Proceedings of the 26th annual conference on Computer graphics and interactive techniques*. ACM Press/Addison-Wesley Publishing Co., 1999, pp. 187–194.

- [17] T. Albrecht, M. Luthi, and T. Vetter, "A statistical deformation prior for non-rigid image and shape registration," in *Computer Vision and Pattern Recognition, 2008. CVPR 2008. IEEE Conference on*. IEEE, 2008, pp. 1–8.
- [18] Y. H. Le, U. Kurkure, and I. A. Kakadiaris, "Pdm-enlor: Learning ensemble of local pdm-based regressions," in *Proceedings of the IEEE Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, 2013, pp. 1878–1885.
- [19] C. Bishop, "Pattern recognition and machine learning (information science and statistics), 1st edn. 2006. corr. 2nd printing edn," *Springer, New York*, 2007.
- [20] Y. Wang and L. H. Staib, "Physical model-based non-rigid registration incorporating statistical shape information," *Medical image analysis*, vol. 4, no. 1, pp. 7–20, 2000.
- [21] B. Zitova and J. Flusser, "Image registration methods: a survey," *Image and vision computing*, vol. 21, no. 11, pp. 977–1000, 2003.
- [22] Y. Wang and L. H. Staib, "Boundary finding with prior shape and smoothness models," *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, vol. 22, no. 7, pp. 738–743, 2000.
- [23] U. Grenander and M. I. Miller, "Computational anatomy: An emerging discipline," *Quarterly of applied mathematics*, vol. 56, no. 4, pp. 617–694, 1998.
- [24] S. C. Joshi, A. Banerjee, G. E. Christensen, J. G. Csernansky, J. W. Haller, M. I. Miller, and L. Wang, "Gaussian random fields on sub-manifolds for characterizing brain surfaces," in *Biennial International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. Springer, 1997, pp. 381–386.
- [25] J.-P. Thirion, "Image matching as a diffusion process: an analogy with maxwell's demons," *Medical image analysis*, vol. 2, no. 3, pp. 243–260, 1998.
- [26] M. Gasic and S. Young, "Gaussian processes for pomdp-based dialogue manager optimization," *IEEE/ACM Transactions on Audio, Speech, and Language Processing*, vol. 22, no. 1, pp. 28–40, 2014.
- [27] HyperBrain. (2009). [Online]. Available: http://library.med.utah.edu/kw/brain_atlas/,
- [28] A. Ückermann, C. Elbrechter, R. Haschke, and H. Ritter, "3d scene segmentation for autonomous robot grasping," in *Intelligent Robots and Systems (IROS), 2012 IEEE/RSJ International Conference on*. IEEE, 2012, pp. 1734–1740.
- [29] D. L. Collins and A. C. Evans, "Animal: validation and applications of nonlinear registration-based segmentation," *International journal of pattern recognition and artificial intelligence*, vol. 11, no. 08, pp. 1271–1294, 1997.
- [30] Y. Hao, T. Wang, X. Zhang, Y. Duan, C. Yu, T. Jiang, and Y. Fan, "Local label learning (lll) for subcortical structure segmentation: application to hippocampus segmentation," *Human brain mapping*, vol. 35, no. 6, pp. 2674–2697, 2014.
- [31] M. Sen, A. K. Rudra, A. S. Chowdhury, A. Elnakib, and A. El-Baz, "Cerebral white matter segmentation using probabilistic graph cut algorithm," in *Multi Modality State-of-the-Art Medical Image Segmentation and Registration Methodologies*. Springer, 2011, pp. 41–67.
- [32] K. K. Singh and A. Singh, "A study of image segmentation algorithms for different types of images different types of images," *International Journal of Computer Science Issues*, vol. 7, no. 5, 2010.
- [33] M. Havaei, A. Davy, D. Warde-Farley, A. Biard, A. Courville, Y. Bengio, C. Pal, P.-M. Jodoin, and H. Larochelle, "Brain tumor segmentation with deep neural networks," *Medical image analysis*, vol. 35, pp. 18–31, 2017.

- [34] M. Sharma and S. Mukharjee, "Brain tumor segmentation using genetic algorithm and artificial neural network fuzzy inference system (anfis)," in *Advances in Computing and Information Technology*. Springer, 2013, pp. 329–339.
- [35] J. Sachdeva, V. Kumar, I. Gupta, N. Khandelwal, and C. K. Ahuja, "A novel content-based active contour model for brain tumor segmentation," *Magnetic resonance imaging*, vol. 30, no. 5, pp. 694–715, 2012.
- [36] T. Wang, I. Cheng, A. Basu *et al.*, "Fluid vector flow and applications in brain tumor segmentation," *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, vol. 56, no. 3, pp. 781–789, 2009.
- [37] K. Xie, J. Yang, Z. Zhang, and Y. Zhu, "Semi-automated brain tumor and edema segmentation using mri," *European Journal of Radiology*, vol. 56, no. 1, pp. 12–19, 2005.
- [38] A. Hamamci, N. Kucuk, K. Karaman, K. Engin, and G. Unal, "Tumor-cut: segmentation of brain tumors on contrast enhanced mr images for radiosurgery applications," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 31, no. 3, pp. 790–804, 2012.
- [39] T. M. Hsieh, Y.-M. Liu, C.-C. Liao, F. Xiao, I.-J. Chiang, and J.-M. Wong, "Automatic segmentation of meningioma from non-contrasted brain mri integrating fuzzy clustering and region growing," *BMC medical informatics and decision making*, vol. 11, no. 1, p. 54, 2011.
- [40] C. Sompong and S. Wongthanavas, "Brain tumor segmentation using cellular automata-based fuzzy c-means," in *Computer Science and Software Engineering (JCSSE), 2016 13th International Joint Conference on*. IEEE, 2016, pp. 1–6.
- [41] A. Singh *et al.*, "Review of brain tumor detection from mri images," in *Computing for Sustainable Global Development (INDIACom), 2016 3rd International Conference on*. IEEE, 2016, pp. 3997–4000.
- [42] E. Geuze, E. Vermetten, and J. Bremner, "Mr-based in vivo hippocampal volumetrics: 1. review of methodologies currently employed," 2005.
- [43] L. L. Altshuler, G. Bartzokis, T. Grieder, J. Curran, and J. Mintz, "Amygdala enlargement in bipolar disorder and hippocampal reduction in schizophrenia: an mri study demonstrating neuroanatomic specificity," *Archives of General Psychiatry*, vol. 55, no. 7, pp. 663–664, 1998.
- [44] D. R. Williams and A. J. Lees, "Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges," *The Lancet Neurology*, vol. 8, no. 3, pp. 270–279, 2009.
- [45] L. Grinberg, U. Rüb, R. Ferretti, R. Nitrini, J. Farfel, L. Polichiso, K. Gierga, W. Jacob-Filho, and H. Heinsen, "The dorsal raphe nucleus shows phospho-tau neurofibrillary changes before the transentorhinal region in alzheimer's disease. a precocious onset?" *Neuropathology and applied neurobiology*, vol. 35, no. 4, pp. 406–416, 2009.
- [46] J. W. Mink, "Neurobiology of basal ganglia and tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs," *ADVANCES IN NEUROLOGY-NEW YORK-RAVEN PRESS-*, vol. 99, p. 89, 2006.
- [47] E. Hollander, E. Anagnostou, W. Chaplin, K. Esposito, M. M. Haznedar, E. Licalzi, S. Wasserman, L. Soorya, and M. Buchsbaum, "Striatal volume on magnetic resonance imaging and repetitive behaviors in autism," *Biological psychiatry*, vol. 58, no. 3, pp. 226–232, 2005.
- [48] A. Minagar, M. H. Barnett, R. H. Benedict, D. Pelletier, I. Pirko, M. A. Sahraian, E. Frohman, and R. Zivadinov, "The thalamus and multiple sclerosis modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects," *Neurology*, vol. 80, no. 2, pp. 210–219, 2013.

- [49] N. C. Andreasen, S. Arndt, V. Swayze, T. Cizadlo, M. Flaum, D. O'Leary, J. C. Ehrhardt, W. T. Yuh *et al.*, "Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging," *SCIENCE-NEW YORK THEN WASHINGTON*-, pp. 294–294, 1994.
- [50] P. M. Thompson, K. L. Narr, R. E. Blanton, and A. W. Toga, "Mapping structural alterations of the corpus callosum during brain," *The parallel brain: The cognitive neuroscience of the corpus callosum*, p. 93, 2003.
- [51] N. Garg, S. W. Reddel, D. H. Miller, J. Chataway, D. S. Riminton, Y. Barnett, L. Masters, M. H. Barnett, and T. A. Hardy, "The corpus callosum in the diagnosis of multiple sclerosis and other cns demyelinating and inflammatory diseases," *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, pp. jnnp–2014, 2015.
- [52] M. P. DelBello, M. E. Zimmerman, N. P. Mills, G. E. Getz, and S. M. Strakowski, "Magnetic resonance imaging analysis of amygdala and other subcortical brain regions in adolescents with bipolar disorder," *Bipolar disorders*, vol. 6, no. 1, pp. 43–52, 2004.
- [53] B. H. Menze, A. Jakab, S. Bauer, J. Kalpathy-Cramer, K. Farahani, J. Kirby, Y. Burren, N. Porz, J. Slotboom, R. Wiest *et al.*, "The multimodal brain tumor image segmentation benchmark (brats)," *IEEE transactions on medical imaging*, vol. 34, no. 10, pp. 1993–2024, 2015.
- [54] H. F. García, J. J. Giraldo, M. A. Álvarez, Á. A. Orozco, and D. Salazar, "Peripheral nerve segmentation using speckle removal and bayesian shape models," in *Iberian Conference on Pattern Recognition and Image Analysis*. Springer, 2015, pp. 387–394.
- [55] H. F. García, M. A. Álvarez, and Á. Orozco, "Bayesian shape models with shape priors for mri brain segmentation," in *International Symposium on Visual Computing*. Springer, 2014, pp. 851–860.
- [56] H. D. V. Cardona, Á. Orozco, and M. A. Álvarez, "Automatic recognition of microcalcifications in mammography images through fractal texture analysis," in *International Symposium on Visual Computing*. Springer, 2014, pp. 841–850.
- [57] J. Weese and C. Lorenz, "Four challenges in medical image analysis from an industrial perspective," 2016.
- [58] C. Songur and M. Top, "Regional clustering of medical imaging technologies," *Computers in Human Behavior*, vol. 61, pp. 333–343, 2016.
- [59] Z. Lin, J. Jin, and H. Talbot, "Unseeded region growing for 3d image segmentation," in *Selected papers from the Pan-Sydney workshop on Visualisation-Volume 2*. Australian Computer Society, Inc., 2000, pp. 31–37.
- [60] K.-S. Chuang, H.-L. Tzeng, S. Chen, J. Wu, and T.-J. Chen, "Fuzzy c-means clustering with spatial information for image segmentation," *computerized medical imaging and graphics*, vol. 30, no. 1, pp. 9–15, 2006.
- [61] J. Shi and J. Malik, "Normalized cuts and image segmentation," *IEEE Transactions on pattern analysis and machine intelligence*, vol. 22, no. 8, pp. 888–905, 2000.
- [62] A. Pitiot, A. W. Toga, N. Ayache, and P. Thompson, "Texture based mri segmentation with a two-stage hybrid neural classifier," in *Neural Networks, 2002. IJCNN'02. Proceedings of the 2002 International Joint Conference on*, vol. 3. IEEE, 2002, pp. 2053–2058.
- [63] M. J. Moghaddam and H. Soltanian-Zadeh, "Automatic segmentation of brain structures using geometric moment invariants and artificial neural networks," in *International Conference on Information Processing in Medical Imaging*. Springer, 2009, pp. 326–337.

- [64] T. Tong, R. Wolz, P. Coupé, J. V. Hajnal, D. Rueckert, A. D. N. Initiative *et al.*, “Segmentation of mr images via discriminative dictionary learning and sparse coding: application to hippocampus labeling,” *NeuroImage*, vol. 76, pp. 11–23, 2013.
- [65] O. M. Benkarim, P. Radeva, and L. Igual, “Label consistent multiclass discriminative dictionary learning for mri segmentation,” in *International Conference on Articulated Motion and Deformable Objects*. Springer, 2014, pp. 138–147.
- [66] S. C. Deoni, B. K. Rutt, A. G. Parrent, and T. M. Peters, “Segmentation of thalamic nuclei using a modified k-means clustering algorithm and high-resolution quantitative magnetic resonance imaging at 1.5 t,” *Neuroimage*, vol. 34, no. 1, pp. 117–126, 2007.
- [67] C. R. Traynor, G. J. Barker, W. R. Crum, S. C. Williams, and M. P. Richardson, “Segmentation of the thalamus in mri based on t1 and t2,” *Neuroimage*, vol. 56, no. 3, pp. 939–950, 2011.
- [68] K. Van Leemput, A. Bakkour, T. Benner, G. Wiggins, L. L. Wald, J. Augustinack, B. C. Dickerson, P. Golland, and B. Fischl, “Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo mri,” *Hippocampus*, vol. 19, no. 6, pp. 549–557, 2009.
- [69] T. Riklin-Raviv, K. Van Leemput, B. H. Menze, W. M. Wells, and P. Golland, “Segmentation of image ensembles via latent atlases,” *Medical image analysis*, vol. 14, no. 5, pp. 654–665, 2010.
- [70] B. Fischl, D. H. Salat, E. Busa, M. Albert, M. Dieterich, C. Haselgrove, A. Van Der Kouwe, R. Killiany, D. Kennedy, S. Klaveness *et al.*, “Whole brain segmentation: automated labeling of neuroanatomical structures in the human brain,” *Neuron*, vol. 33, no. 3, pp. 341–355, 2002.
- [71] B. Fischl, “Freesurfer,” *Neuroimage*, vol. 62, no. 2, pp. 774–781, 2012.
- [72] J.-H. Xue, S. Ruan, B. Moretti, M. Revenu, and D. Bloyet, “Knowledge-based segmentation and labeling of brain structures from mri images,” *Pattern recognition letters*, vol. 22, no. 3, pp. 395–405, 2001.
- [73] L. Gui, R. Lisowski, T. Faundez, P. S. Hüppi, F. Lazeyras, and M. Kocher, “Morphology-driven automatic segmentation of mr images of the neonatal brain,” *Medical image analysis*, vol. 16, no. 8, pp. 1565–1579, 2012.
- [74] A. Witkin, “Snakes: Active contour models,” *Int. J. Computer Vision*, vol. 1, no. 4, p. 321, 1987.
- [75] A. Ghanei, H. Soltanian-Zadeh, and J. P. Windham, “Segmentation of the hippocampus from brain mri using deformable contours,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 22, no. 3, pp. 203–216, 1998.
- [76] G. Fouquier, J. Atif, and I. Bloch, “Sequential model-based segmentation and recognition of image structures driven by visual features and spatial relations,” *Computer Vision and Image Understanding*, vol. 116, no. 1, pp. 146–165, 2012.
- [77] Y. Gao, B. Corn, D. Schifter, and A. Tannenbaum, “Multiscale 3d shape representation and segmentation with applications to hippocampal/caudate extraction from brain mri,” *Medical image analysis*, vol. 16, no. 2, pp. 374–385, 2012.
- [78] S. D. S. Al-Shaikhli, M. Y. Yang, and B. Rosenhahn, “Multi-region labeling and segmentation using a graph topology prior and atlas information in brain images,” *Computerized Medical Imaging and Graphics*, vol. 38, no. 8, pp. 725–734, 2014.
- [79] A. Bas, W. A. Smith, T. Bolkart, and S. Wuhler, “Fitting a 3d morphable model to edges: A comparison between hard and soft correspondences,” in *Asian Conference on Computer Vision*. Springer, 2016, pp. 377–391.

- [80] M. E. Tipping and C. M. Bishop, "Probabilistic principal component analysis," *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, vol. 61, pp. 611–622, 1999.
- [81] M. Kistler, S. Bonaretti, M. Pfahrer, R. Niklaus, and P. Büchler, "The virtual skeleton database: An open access repository for biomedical research and collaboration," *J Med Internet Res*, vol. 15, no. 11, p. e245, Nov 2013. [Online]. Available: <http://www.jmir.org/2013/11/e245/>
- [82] P. Zhao, Y. Liu, J. Liu, A. Argyriou, and S. Ci, "Ssim-based error-resilient cross-layer optimization for wireless video streaming," *Signal Processing: Image Communication*, vol. 40, pp. 36–51, 2016.
- [83] S. Jimenez, F. A. Gonzalez, and A. Gelbukh, "Mathematical properties of soft cardinality: Enhancing jaccard, dice and cosine similarity measures with element-wise distance," *Information Sciences*, vol. 367, pp. 373–389, 2016.
- [84] L. K. Harris and J. A. Theriot, "Surface area to volume ratio: A natural variable for bacterial morphogenesis," *Trends in microbiology*, 2018.
- [85] D.-J. Kroon, "Active shape model (asm) and active appearance model (aam)," *MATLAB implementation*, *www: http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/26706-active-shape-model-asm-and-active-appearance-model-aam*, vol. 8, p. 22, 2010.
- [86] T. F. Cootes, C. J. Taylor *et al.*, "Statistical models of appearance for computer vision," 2004.
- [87] Q. Fang and D. A. Boas, "Tetrahedral mesh generation from volumetric binary and grayscale images," in *Biomedical Imaging: From Nano to Macro, 2009. ISBI'09. IEEE International Symposium on*. Ieee, 2009, pp. 1142–1145.
- [88] B. Amberg, S. Romdhani, and T. Vetter, "Optimal step nonrigid icp algorithms for surface registration." in *CVPR*. IEEE Computer Society, 2007. [Online]. Available: <http://dblp.uni-trier.de/db/conf/cvpr/cvpr2007.html#AmbergRV07>
- [89] M. Agn, O. Puonti, I. Law, P. af Rosenschöld, and K. van Leemput, "Brain tumor segmentation by a generative model with a prior on tumor shape," *Proceeding of the Multimodal Brain Tumor Image Segmentation Challenge*, pp. 1–4, 2015.
- [90] B. Schölkopf, A. Smola, and K.-R. Müller, "Kernel principal component analysis," in *International Conference on Artificial Neural Networks*. Springer, 1997, pp. 583–588.
- [91] J.-Y. Kwok and I.-H. Tsang, "The pre-image problem in kernel methods," *IEEE transactions on neural networks*, vol. 15, no. 6, pp. 1517–1525, 2004.
- [92] M. I. Schlesinger and V. Hlavác, *Ten lectures on statistical and structural pattern recognition*. Springer Science & Business Media, 2013, vol. 24.
- [93] F. Vojtech and V. Hlavac, "Statistical pattern recognition toolbox for matlab (sprtool). user's guide," 2004.
- [94] C. E. Rasmussen and C. K. Williams, *Gaussian process for machine learning*. MIT press, 2006.
- [95] S. Jin, "Gaussian processes: Karhunen-loeve expansion, small ball estimates and applications in time series models," Ph.D. dissertation, University of Delaware, 2014.
- [96] K. Zhang, I. W. Tsang, and J. T. Kwok, "Improved nyström low-rank approximation and error analysis," in *Proceedings of the 25th international conference on Machine learning*. ACM, 2008, pp. 1232–1239.
- [97] L. Yin, X. Wei, Y. Sun, J. Wang, and M. J. Rosato, "A 3d facial expression database for facial behavior research," in *Automatic face and gesture recognition, 2006. FGR 2006. 7th international conference on*. IEEE, 2006, pp. 211–216.